

EXPERIMENTELLE STUDIER OVER FORHOLDET MELLEM LEUKOSE OG SARKOM HOS HØNS

(MIT DEUTSCHER ZUSAMMENFASSUNG)

AF

ARNE ROTHE MEYER



C. A. REITZELS FORLAG · KØBENHAVN
MCMXXXIV

EXPERIMENTELLE STUDIER OVER FORHOLDET
MELLEM LEUKOSE OG SARKOM HOS HØNS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154003_0003

EXPERIMENTELLE STUDIER OVER FORHOLDET MELLEM LEUKOSE OG SARKOM HOS HØNS

(MIT DEUTSCHER ZUSAMMENFASSUNG)

AF

ARNE ROTHE MEYER



C. A. REITZELS FORLAG · KØBENHAVN
MCMXXXIV

Denne Afhandling er af det lægevidenskabelige Fakultet antaget til offentlig at forsvares for den medicinske Doktorgrad.

København, den 25. Oktober 1934.

CARL SONNE

h. a. dec.

INDHOLDSFORTEGNELSE

<i>Indledning</i>	9
-------------------------	---

I. Kapitel.

<i>De overførbare Hønsleukoser</i>	11
<i>Hønsleukose med leukotisk Tumordannelse</i>	15
<i>Hønsleukose-Agens</i>	18
<i>Tidligere Undersøgelser</i>	18
<i>Egne Undersøgelser</i>	22
<i>Materiale</i>	22
<i>Resistens og Spontanhelbredelse</i>	23
<i>Neutralisering af Agens</i>	26
<i>Adsorption af Agens til Blodlegemer</i>	31

II. Kapitel.

<i>De overførbare Hønsesarkomer (Roussarkomer)</i>	33
<i>Blodforandringer ved Hønsesarkom</i>	35
<i>Hønsesarkom-Agens</i>	37

III. Kapitel.

<i>Overførbar Leukose-Sarkomkombination</i>	43
<i>Andres Undersøgelser</i>	43
<i>Egne Undersøgelser</i>	47
<i>Materiale og Teknik</i>	47
<i>Oversigt over den kombinerede Stamme</i>	51
<i>De patologiske Forandringer</i>	63
<i>Agensundersøgelser i den kombinerede Stamme</i>	83
<i>Forsøg paa Adskillelse af Leukose og Sarkom</i>	83
<i>Det pluripotente Agens</i>	90
<i>Resistens og Spontanhelbredelse</i>	93
<i>Neutralisering af det pluripotente Agens</i>	96
<i>Adsorption til Blodlegemer</i>	100
<i>Diskussion</i>	102
<i>Résumé</i>	107
<i>Deutsche Zusammenfassung</i>	112
<i>Litteraturfortegnelse</i>	117

FORORD

De foreliggende Undersøgelser er udført i Aarene 1931—1934 paa Universitetets Institut for almindelig Patologi, hvis Chef, Professor Dr. med. *Oluף Thomsen*, jeg bringer min ærbødige Tak ikke alene for de fortrinlige Arbejdsvilkaar paa Institutet, men tillige for den uvurderlige Støtte, Professor *Thomsen* har ydet mig under Arbejdets Udførelse.

Til Dr. med. *J. Engelbreth-Holm* retter jeg en hjertelig Tak saavel for Tilskyndelsen til at fortsætte de af ham paabegyndte Leukosestudier som for interessant Samarbejde.

Endvidere takker jeg alle, der har hjulpet mig ved dette Arbejdes Udførelse eller paa anden Maade har vist det Interesse.

Anders Hasselbalch's Leukæmifond er jeg megen Tak skyldig for Støtte til Gennemførelse af de kostbare Forsøg.

København, Maj 1934.

Arne Rothe Meyer.

INDLEDNING

INDENFOR den Gren af den medicinske Forskning, som beskæftiger sig med Studiet af Leukose og Sarkom, har disse patologiske Processers Optræden hos Høns i de senere Aar spillet en fremtrædende Rolle. Saa vel Hønseleukose som Hønsesarkom — eller rettere visse Former af disse Sygdomme — udmærker sig ved at være overførbare til sunde Dyr indenfor Arten, saaledes at Muligheden for Tilvejebringelse af et egnet Forsøgsmateriale er til Stede.

De frembyder endvidere begge saa mange Lighedspunkter med de tilsvarende Sygdomme hos Mennesket, at deres Studium har en ikke ringe Betydning for Humanpatologien, selvom der kun med Forbehold kan drages Analogislutninger fra Hønsesygdomme til Sygdomme hos Mennesket. Ogsaa indbyrdes viser disse to Sygdomme en Række Berøringspunkter, ikke mindst derved, at de begge vides at være forårsaget af ultraviolette, filtrerbare Agentia. Der er endnu ikke skabt Klarhed over de foreliggende Agentia's Natur og Struktur; i stigende Grad gør den Opfattelse sig gældende, at de produceres af de under Sygdommen optrædende patologiske Celler og kun kan virke (reproduceres) i Tilknytning til levende Celler. Denne Opfattelse er vel ikke endelig bevist, men som den sandsynligste er den i det foreliggende Arbejde som Arbejdshypotese lagt til Grund for Overvejelserne angaaende Agens.

Naar Hønseleukoserne af de fleste moderne Forskere opfattes som Svulsterne nærstaaende patologiske Processer og sættes i nær Relation til de overførbare Hønsesarkomer, skyldes det ikke blot, at disse to Sygdomme anses for fremkaldte af beslægtede Agentia. Hønseleukoserens patologiske Billede og især den Omstændighed, at Hønseleukoserne ikke sjældent optræder i Form af resp. er ledsaget af

circumskripte svulstagtige leukotiske Infiltrater, anføres som Støttepunkt for denne Opfattelse. Dertil kommer, at der i den allersidste Tid er offentliggjort flere (ialt 3) Beretninger om Høseleukosestammer, hvor Tilfældene ved Siden af leukotiske Forandringer jævnlig frembyder Infiltrater af forskelligartet sarkomatøs Struktur.

Det foreliggende Arbejde indeholder Beretningen om en saadan Stamme, som af Forfatteren anses for at være betinget af et »*pluri-potent*« Agens, der er i Stand til at fremkalde saavel leukotiske (erythroblastotiske) som sarkomatøse Processer, og som derfor i særlig Grad frembyder Lejlighed til Undersøgelser over Forholdet mellem Leukose og Sarkom hos Høns. Arbejdet falder naturligt i tre Afsnit. I det første Afsnit gives en kort Oversigt over de overførbare Høseleukoser samt det nuværende Kendskab til Høseleukose-Agens, suppleret med en Række egne Undersøgelser over dette Agens. Det andet Afsnit bestaar af en resumerende Fremstilling af de overførbare Høsesarkomer og deres Agensforhold. I det tredie Afsnit følger Beretningen om den egne Stamme med Leukose-Sarkomkombination og Agensundersøgelserne i denne. Endelig drøftes de Anskuelser angaaende Forholdet mellem Leukose og Sarkom, som de indvundne Erfaringer maatte berettige til.

I. Kapitel.

DE OVERFØRBARE HØNSELEUKOSER.

I Aaret 1908 paaviste *Ellermann & Bang* (41), at Hønsleukose kunde overføres til sunde Høns ved Indpodning af Blod eller Organekstrakt fra syge Dyr, og at denne Overføring ogsaa lykkedes med filtreret cellefrit leukotisk Materiale. *Ellermann & Bang's* Undersøgelser blev i de følgende Aar bekræftet fra flere Sider. I de sidste Aar er Kendskabet til Hønsleukosen blevet uddybet ved Arbejder fra en Række Forskere, af hvilke især skal nævnes *Engelbreth-Holm* (45, 46), *Furth* (64—67), *Jarmai* (77, 78), *Nyfeldt* (108). Det nuværende Kendskab til Hønsleukosens Klinik og patologiske Anatomi er fornylig samlet i en dansk Monografi af *Engelbreth-Holm* (47).

Man skelner imellem følgende Former af Hønsleukose, en Inddeling, som slutter sig meget nær op til den af *Ellermann* (34, 36) oprindeligt angivne:

- 1) *Lymfatisk Leukose* (syn. Lymphomatosis),
- 2) *Myelose* (syn. myeloid Leukose),
- 3) *Erythroblastose* (syn. Erythroleukose, intravaskulær »lymfoid« Leukose).

Til Erythroblastosen slutter sig de *anæmiske Former*.

1) Den *lymfatiske Leukose* udgør omkring Halvdelen af alle spontant forekommende Hønsleukosetilfælde. I det overvejende Fler-tal af Tilfældene optræder den lymfatiske Leukose med et aleukæmisk Blodbillede; der kan dog i enkelte Tilfælde fremkomme leukæmiske Blodforandringer. Organerne bliver Sæde for voldsom Hyperplasi af lymfatisk Væv, der enten kan vise sig som diffus Forstørrelse af

Organet eller som nodulære Infiltrater. Almindeligst angribes Lever og Milt, dernæst Knoglemarv, Ovarie, Tarm, Thymus, Nyre, Lunge og Hjerter.

Af *Ellermann* (34) blev den lymfatiske Leukose opstillet som sideordnet med de andre Leukoseformer. Han mente at have iagttaget »Typeskifte« mellem de forskellige Leukoseformer, i den Betydning, at der ved Podning med lymfatisk Materiale skulde kunne fremkomme Anslag af andre Leukosetyper og omvendt. Et Typeskifte med Optræden af lymfatisk Leukose er ikke blevet iagttaget af andre Undersøgere, og der er i den senere Tid opstaaet Tvivl om, hvorvidt den lymfatiske Leukose overhovedet er overførbar. *Furth* (64) og *Engelbreth-Holm* (47) mener ikke, at den kan overføres; de er tilbøjelige til at udskille den lymfatiske Leukose som en særskilt Sygdom, der er væsensforskellig fra myeloid og erythroblastotisk Leukose. Spørgsmaalet om den lymfatiske Leukoses Forhold til de andre Leukoseformer kan dog ikke betragtes som endelig klarlagt. Indenfor den kombinerede Leukose-Sarkomstamme, som *Furth* (69) nylig har berettet om (se senere), synes der saaledes at være Tale om en Alternen af myeloide og lymfatiske Leukoseformer, der begge tillige kan opvise Infiltrater af endotheliomagtig Natur.

Da den lymfatiske Leukose dog stadig indtager en Særstilling, og da der endvidere i den Stamme, som danner Grundlaget for nærværende Arbejde, ikke forekommer noget Tilfælde af lymfatisk Leukose eller lymfosarkomatotisk Svulstdannelse, vil disse to patologiske Processer ikke blive nærmere omtalt i dette Arbejde, uden forsaavidt det sker i Relation til de nævnte Tilfælde i *Furth's* kombinerede Stamme.

2) *Myelosen* viser oftest et leukæmisk Blodbillede, der kan være myeloblastært eller myelocytært præget. Antallet af hvide Blodlegemer kan naa op paa 300.000 - 600.000 pr. mm³, og af disse kan de patologiske Former udgøre op til 80 - 90 % og mere. I Organerne optræder interstitielle extravaskulære Infiltrater, bestaaende af Myelocyter og Myeloblaster. Lever, Milt, Nyre og Ovarie er hyppigst Sæde for saadanne Forandringer. I Knoglemarven findes Hyperplasi af Trabeklerne, betinget af myeloide Celler.

I sjældne (oftest aleukæmiske) Tilfælde kan Myelosen fremkalde

tumoragtige Infiltrater i Organerne, der histologisk manifesterer sig som Myelocytoer.

3) *Erythroblastosen* er karakteriseret ved, at der i Blodet optræder patologisk umodne Former af de røde Blodlegemer. I akut forløbende Tilfælde domineres Blodbilledet af de for denne Leukoseform typiske patologiske Celler: Erythrogonierne, der kort for Dodens Indtræden kan udgøre op til Halvdelen af Totalcelletallet. De hvide Blodlegemer plejer at vise normale Forhold. Ved Sektion findes voldsom Forstørrelse af Lever og Milt; Knoglemarven er oftest mørkerød og flydende. Ved den histologiske Undersøgelse findes den for Erythroblastosen karakteristiske Organforandring: Leukostasen, der bestaar i Ophobning af Erythrogonier i Leverens og Nyrens Kapillærer, i Miltens Pulpa samt i Knoglemarvens Sinus.

Ved akut Erythroblastose ses i Blodet kun to Former af røde Blodlegemer: de normale Erythrocyter og de stærkt umodne Erythrogonier. I mere kronisk forløbende Tilfælde ses tillige talrige umodne Overgangsformer fra Erythrocyter til Erythrogonier. I andre Tilfælde kan Blodbilledet være præget af disse ikke fuldt udviklede Erythrocyter, og Erythrogonier kan mangle helt. I saadanne Tilfælde, der kaldes *anæmiske Erythroblastoser* eller *erythroblastotiske Anæmier*, er Organforandringerne mindre udtalte, ja Leukostasen kan mangle fuldstændig.

Der er fra flere Sider (*Bayon* (8), *Bedson & Knight* (9), *Engelbreth-Holm* (47), *McGowan* (91)) beskrevet Anæmier hos Høns, hvor Blodforandringerne udelukkende bestod i Optræden af mere eller mindre umodne røde Blodlegemer, og hvor der ikke fandtes typiske Organforandringer. Man har været tilbøjelig til at opstille disse Anæmier som særskilte Sygdomme og har villet frakende dem nogensomhelst Relation til Erythroblastosen. Gennem Arbejder af *Engelbreth-Holm* (47) er det dog godtgjort, at disse Anæmier bør opfattes som anæmiske Varianter af Erythroblastosen, en Opfattelse, som er blevet tiltraadt af de fleste Leukoseforskere. Det bør dog bemærkes, at der vel hos Høns kendes Anæmier, som intet har med Erythroblastose at gøre.

Det fremgaar saaledes af det foregaaende, at Erythroblastosen saavel kan optræde i akute leukotiske Former som i mere langsomt

forlobende anæmiske Former. Begge Former af Erythroblastosen kan findes indenfor samme Stamme.

Mellem Erythroblastosen og Myelosen bestaar der en intim Sammenhæng. De to Leukoseformer kan ikke alene alternere med hinanden indenfor en og samme Stamme, men kan endvidere optræde som Blandingsformer. I saadanne blandede Tilfælde findes erythroblastotiske og myeloide Forandringer Side om Side i Blod som i Organer.

En Række spontane myeloide og erythroblastotiske Leukoser er blevet overført til sunde Dyr og har saaledes dannet Grundlaget for experimentelle Stammer, af hvilke flere er blevet videreført i talrige Passager. Overføring er dog langtfra lykkedes fra alle spontane myeloide og erythroblastotiske Tilfælde, og endvidere er Anslagsprocenten oftest ret lav i de første Passager. *Engelbreth-Holm* (47) har ved Sammentælling af de i Litteraturen meddelte Overføringsforsøg fra 20 spontane Tilfælde fundet, at der ialt er opnaaet Anslag hos ca. 22 % af de podede Dyr i den første Passage (36 af 156).

Fra alle Sider fremhæves Hønsleukosens strenge Artsspecificitet. Forsøg paa at overføre Sygdommen til andre Dyrearter end Høns — Kalkuner, Fasaner, Duer, Kaniner, Marsvin, Rotter, Mus — er hidtil mislykket. (*Ellermann* (36), *Ellermann & Bang* (43), *Hirschjeld & Jacoby* (75), *Jarmai* (77), *Engelbreth-Holm og Rothe Meyer* (49), *Stubbs & Furth* (144)).

I Forsøg af *Engelbreth-Holm og Rothe Meyer* (49) har det dog vist sig, at Perlehøns ikke altid forholder sig refraktære. Ved intravenøs Podning paa 11 Perlehøns med erythroblastotisk Hønsblod fremkom 3 Tilfælde af Anæmia gravis, som baade hæmatologisk og histologisk fuldstændig svarede til det fra de erythroblastotiske Anæmier kendte Billede og derfor blev opfattede som Anslag. Det endelige Bevis for Anslagenes erythroblastotiske Karakter — nemlig en vellykket »Tilbagepodning« paa Høns — mislykkedes, da de benyttede Forsøgsdyr (små Kyllinger) alle døde af en interkurrent Tarminfektion. Overføringen til Perlehøns, hos hvilke de patologiske Processer optræder i »afsvækket«, anæmisk Form, betyder dog ingen væsentlig Indskrænkning af Artsspecificiteten, da *Poll* (118) ved Krydsningsforsøg har paavist, at Perlehøns er nærmere beslægtet med de almindelige Høns end andre Hønsfugle (f. Eks. Fasaner og Paafugle).

HØNSELEUKOSE MED LEUKOTISK TUMORDANNELSE.

Fra flere Sider er den Iagttagelse gjort, at Hønseseukoserne kan optræde i Form af eller være ledsaget af Tumordannelser opbygget af leukotiske Elementer.

Andersen & Bang (1), *Ellermann* (32, 33), *Furth* (64), *McGowan* (92) og *Schmeisser* (128) har beskrevet Myelosestilfælde, hvor der fandtes circumskripte svulstagtige Infiltrater, der mikroskopisk viste sig at bestaa af Myelocyter og Myeloblaster.

Andersen & Bang (1) har endvidere hos et Erythroblastosestilfælde iagttaget en hønseægstor Ovarietumor, der bestod af »cellules endothéliales à grands noyaux« (Erythrogonier?)

Engelbreth-Holm (47) har i sine Stammer refereret 5 erythroblastotiske Tilfælde med Tumordannelse. Hos to intravenøst podede Erythroblastosestilfælde fremkom der i forskellige Organer (Lever, Milt, Nyre, Tarm) foruden de typiske leukotiske Forandringer tumoragtige Infiltrater, der mikroskopisk afslørede sig som rene Erythroblastomer eller Erythroblasto-Myelocytomer. Infiltraterne udmærkede sig ved at vise Tendens til invasiv Indvækst i Omgivelserne. I 3 andre Tilfælde optraadte der efter subkutan resp. intramuskulær Podning svulstagtige Infiltrater paa Podestedet, som mikroskopisk viste sig at være opbygget af Erythrogonier.

Pentimalli (112) har iagttaget 2 Tilfælde af Myelocytom i Leveren, der efter hans Udsagn ikke var ledsaget af leukæmisk Blodbillede.

McGowan (92) har beskrevet 2 Tilfælde af Tumordannelse, udgaaende fra Bursa *Fabricii* *), som synes nærbeslægtede med de nedenfor omtalte af *Teutschländer* iagttagne Svulster.

Af *Teutschländer* (150) er der meddelt to Tilfælde af malign hæmatoblastisk Reticuloendotheliom, stammende fra Bursa *Fabricii*. Disse Svulster indeholdt bl. a. (Rundceller, Erythroblaster, eosinofile Myelocyter) talrige Lymphoidocyter eller Stamceller, som maa opfattes

*) Bursa *Fabricii* er et lille sækformet Hulorgan, der er beliggende dorsalt for rectum og som ved en lille Gang udmunder i Kloaken. Organets fysiologiske Betydning er ikke klarlagt; fra nogle Sider (bl. a. *Teutschländer* (150)) sættes det i Relation til det hæmatopoietiske Apparat.

som identiske med Erythrogonier. Hverken i *Mc Gowan's* eller *Teutschländer's* Tilfælde er der paavist Leukose i Blodet.

I nogle af de nævnte Tilfælde er der forsøgt Videreføring af Svulsten. Ved samtidig Tilstedeværelse af Leukose og Tumordannelse kunde der vel opnaas en Overføring af Leukosen, hvorimod en Propagation af Tumor som saadan ikke lykkedes.

Selv har jeg haft Lejlighed til at iagttage et Tilfælde af spontan Erythroblastose med Erythroblastomdannelse i Huden.

Det drejede sig om en ca. 1 Aar gammel Høne (Ø I, hvid Italiener), der i Februar 1933 var indkøbt som frisk Forsøgsdyr. Den 8/3 1933 bemærkedes det, at Hønen var paafaldende bleg. Hæmoglobinprocenten (Sahli) maalttes til 22, i Udstrygningspræparatet saas talrige umodne røde Blodlegemer, men ingen Erythrogonier. Det viste sig, at Abdominalhuden ca. 2 cm nedenfor Sternum var Sæde for en hasselnødstor fast Knude med excorieret blødende Overflade. I Æthernarkose fjernedes Knuden, Saaret helede reaktionsløst.

Knuden bestod af fast hvidgulligt Væv. Ved histologisk Undersøgelse saas foruden Blødning og Nekrose mægtige Ansamlinger af Erythrogonier, der stedvis sprængte Muskulatur og Bindevæv fra hinanden. I andre Partier fandtes Udvikling af Bindevæv (Endotheliomvæv?), der dannede et uregelmæssigt Maskeværk, hvis Hulrum var opfyldt af Erythrogonieansamlinger. Det histologiske Billede udlagdes som *Erythroblastomdannelse*. (Se Fig. 1 og 2).

Efter Operationen holdt Anæmien sig (Hæmoglobin omkring 20 %); Blodbilledet bevarede sin anæmiske Karakter, og der optraadte senere tillige Erythrogonier. Hønen døde 2 Maaneder efter Operationen og frembød ved Sektionen mægtig forstørrede erythroblastotiske Organer (Dyrets Vægt 1100 g, Leverens Vægt 142 g, Miltens Vægt 39 g!). Ved Organmikroskopien fandtes de typiske erythroblastotiske Forandringer i Lever, Nyre, Milt og Marv, men ingen lokaliserede Infiltrater. Videreføring af Blod (5 Dage før Dyrets Død) fremkaldte en Leukosestamme, der hidtil er videreført gennem 8 Passager, og i hvilken der optræder saavel erythroblastotiske som myeloide (myeloblastære) Leukoser. Der foretoges ikke Transplantation af Svulstknuden.

De refererede Tilfælde viser, at Hønsleukose kan optræde i Form af resp. være ledsaget af circumskripte leukotiske Infiltrater, der histologisk har Karakter af Svulsidannelse. Tilhængere af den Opfattelse, at Leukoserne maa anses for at være sarkomatose Processer i det hæmatopoietiske System, har naturligt taget saadanne Tilfælde til Indtægt for deres Opfattelse. De ser i den »leukotiske Tumordannelse« et lokaliseret Udtryk for den Proces, der, grundet paa det

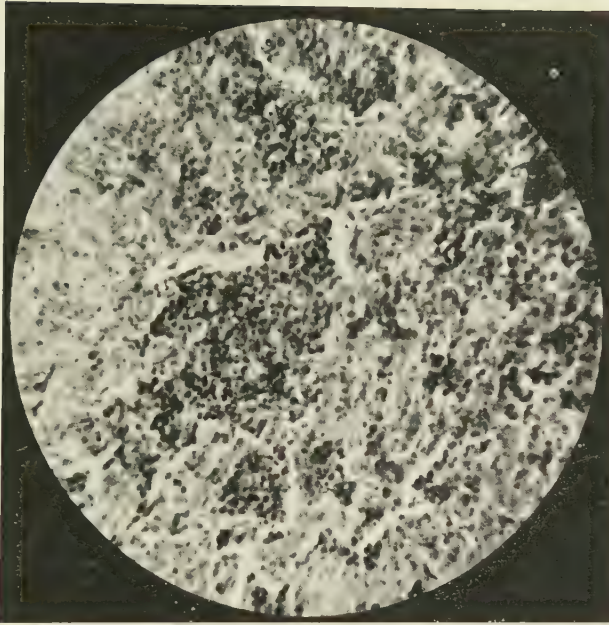


Fig. 1. Erythroblastom. Høne Ø 1. (Forst. ca. 200 Gange.)

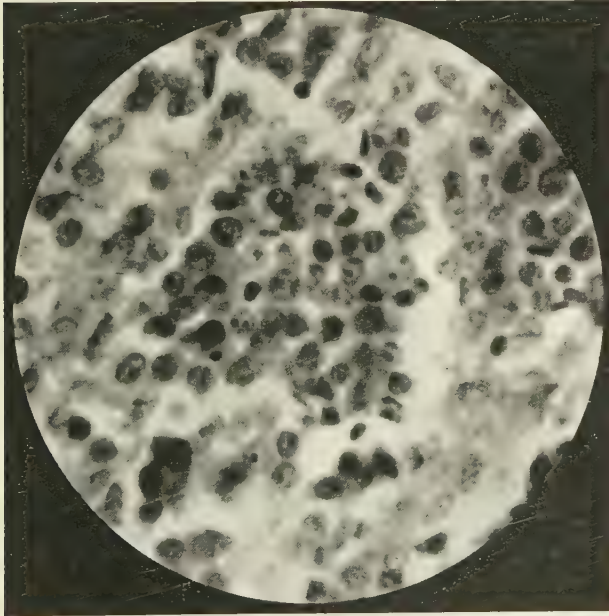


Fig. 2. Udsnit af Fig. 1. (Forst. ca. 800 Gange.)

hæmatopoietiske Systems særlige Beskaffenhed, i Leukosen har sit sædvanlige »diffuse« Udtryk. I denne Forbindelse skal det endvidere anføres, at det er lykkedes ved Tjærebehandling af Knoglemarven hos Hons experimentelt at fremkalde leukotiske Tilstande, der morfologisk fuldstændig svarer til de spontane Leukoser (*Thomsen & Engelbreth-Holm* (151)).

HØNSELEUKOSE-AGENS.

Tidligere Undersøgelser.

Da *Ellermann & Bang* (41—44) havde vist, at Hønsleukosen kunde overføres til sunde Dyr med berkefeldfiltreret, cellefrit leukotisk Materiale, sluttede de deraf, at Hønsleukosen var betinget af et filtrerbart ultravisibelt Virus og maatte anses for at være en Infektions-sygdom. Den moderne Opfattelse indskrænker sig — som tidligere nævnt — til at tale om et ultravisibelt filtrerbart Agens, som formenes kun at kunne reproduceres i Tilknytning til de Celler, der angribes af Agens, men hvis Natur og Struktur endnu ikke er klarlagt.

Hos syge Dyr findes Leukoseagens i Organer (Lever, Milt, Knoglemarv), i Blod og Transsudater, og hvert af disse Substrater er ved Indpodning paa sunde Dyr i Stand til at overføre Leukose til disse. For Blod og Organemulsions Vedkommende kan Overføring ske ved subkutan, intramuskulær, intraperitonæal og intravenøs Podning; den sidstnævnte Maade er som den hurtigste og sikreste foretrukket i de fleste experimentelle Arbejder.

Spørgsmaalet, om Organemulsioners Anslagsdygtighed kun beror paa det i Organerne indeholdte leukotiske Blod, eller om selve Organernes Parenchym-celler er agensholdige, er ikke afgjort.

I Blodet findes Agens ikke alene knyttet til Blodlegemer, men ogsaa »frit« i Plasma. I omfangsrige Filtrationsforsøg har *Jarmai* (77, 78) vist, at Agens i Plasma maa anses for at være knyttet til Proteinerne; det tilbageholdes kun af Filtre, der er saa fine, (*Zsigmondy-Bachmann's* Ultrafiltrerapparat), at end ikke Æggehvide-molekylet kan passere. Agens' Koncentration i Filtrater kan være forskellig; dog synes alle Undersøgere at være enige om, at det filtrerede

Materiale slaar mindre sikkert an end det ufiltrerede Materiale. Lignende Forhold gor sig gældende ved sammenlignende Under-søgelser over Agenskondcentrationen i Blod og cellefrit Plasma.

Furth (67) har vist, at den minimale Anslagsdosis baade for Blod og Plasma kan variere i forskellige Passager af en bestemt Stamme. I 7. Passage af *Furth*' Stamme var den mindste Anslagsdosis af Blodlegemer: $0,01 \text{ cm}^3$, af Plasma $0,5 \text{ cm}^3$; i 14. Passage var derimod den mindste Anslagsdosis baade for Blod og Plasma: $0,00001 \text{ cm}^3$; der var i Mellemtiden foregaaet en Virulensstigning i Stammen.

Selvom Agenskondcentrationen i Blodlegemer og Plasma saaledes kan være ens, skal det fremhæves, at cellefrit Plasma fra leukotiske Dyr i visse Tilfælde slet ikke slaar an, eller kun med mindre Anslagsprocent end de tilsvarende Blodlegemer (*Furth* (67), *Engelbreth-Holm* (46)). I en Forsøgsrække har *Engelbreth-Holm* opnaaet Anslag med $0,00001 \text{ cm}^3$ Blodlegemer, medens der ikke er opnaaet Anslag med Plasmamængder under $0,001 \text{ cm}^3$. I den samme Forsøgsrække traadte Forskellen med Hensyn til Anslagsprocent tydeligt frem: 1 cm^3 Blod fremkaldte Leukose hos alle (17) podede Dyr; 1 cm^3 Plasma fremkaldte kun Anslag hos 8 af 18 podede Dyr.

Agenskondcentrationen synes saaledes at være større i Blodlegemer end i Plasma, ligesom det cellefrie Plasma i det store hele slaar mindre sikkert an end Blodlegemer. *Furth* (67) har ment at kunne paavise, at Anslaget udviklede sig senere (efter længere »Inkubations-tid«) hos Dyr, der var blevet podet med Plasma, end hos Dyr, der var blevet podet med Blodlegemer. En Forskel mellem de to Slags Podematerialer kan ogsaa paavises med Henblik paa Leukoseudviklingens Mekanisme. Det cellefrie Materiales Virkemaade maa antages at være den, at Cellerne i det hæmatopoietiske System under Paa-virkning af Agens forandres i patologisk Retning, bringes i svulst-agtig Vækst og forlenes med Evnen til atter at producere Agens. Det celleholdige Materiale er tillige i Stand til at fremkalde Leukose ved autonom Vækst af de indførte leukotiske Celler, en Leukoseudvikling, der er at sidestille med Transplantation af maligne Svulstceller (*Crank & Furth* (27)).

Leukoseagens' Forhold overfor fysisk og kemisk Paavirkning er undersøgt især af *Furth* (67) og *Jarmai* (77, 78). Leukoseagens taaler Indtørring i Exsiccator og kan i tørret Tilstand holde sig anslagsdygtigt i flere Uger. Det taaler Frysning (endog ved flydende

Luft) samt gentagen Frysning og Optoning. Opbevaret ved $+4^{\circ}\text{C}$ bevarer Agens sin Anslagsevne i mindst 14 Dage; opbevaret ved $+37^{\circ}\text{C}$ formindskes Anslagsevnen i Lobet af 7 Dage og mistes helt efter 14 Dage. Opvarmning til 56°C i 30 Minutter ødelægger Agens.

Indvirkning af destilleret Vand og af $0,5\%$ Karboplosning paa virker ikke Agens, hvorimod det ødelægges af en $0,5\%$ Tanninopløsning. Leukotisk Materiale, der opbevares i 50% Glycerin i Isskab, kan endnu efter 104 Dage være anslagsdygtigt.

Selvom Leukoseagens saaledes — bortset fra høj Temperatur — synes at være relativt modstandsdygtigt, fremhæver de forskellige Undersogere samstemmende, at frisk leukotisk Materiale har større og sikrere Anslagsevne end Materiale, der har været udsat for fysisk eller kemisk Paavirkning.

Om *ultraviolette* Straalers Indflydelse paa Leukoseagens foreligger der kun en Meddelelse af *Jarmai* (77), der efter Bestraaling med Kvartslys (15 cm Afstand) i 1 Time ikke kunde paavise nogen Nedsættelse af Agens' Anslagsevne.

Ved *Røntgenbestraaling* kunde *Hirschfeld & Jacoby* (76) i 1912 ikke opnaa terapeutisk Effekt paa leukotiske Dyr. *Jarmai*, *Stenszky & Farkas* (78) mener i eet Tilfælde ved Røntgenbestraaling at have bevirket Tilintetgørelse af Agens i den syge Organisme. *Engelbreth-Holm* (47) har i sine Forsøg vist, at *Jarmai* og *Medarbejderes* Resultat snarere maa opfattes som Tilfældighed, og at der end ikke med store Røntgendoser (5500r) kan opnaas en Agensødelæggelse in vitro.

Jarmai (78) og *Wallbach* (154) angiver at have opnaaet Helbredelse af leukotiske Dyr ved Hjælp af Thorium X; disse Forsøg savner endnu Bekræftelse ved et større Materiale.

De forskellige experimentelle Hønsleukosestammer udviser, hvad Anslagshyppigheden ved Overføringer angaar, ret betydelig Forskel; den maximale Anslagsprocent varierer fra 20–30 til 90–100. De fleste Dyr, som forholder sig refraktære overfor en Indpodning af leukotisk Materiale, viser sig modtagelige ved senere Indpodninger (*Ellermann* (34), *Engelbreth-Holm* (46, 49)); enkelte Dyr er dog i Besiddelse af en *naturlig Resistens* overfor Sygdommen og forholder sig refraktære overfor gentagen Podning med leukotisk Blod.

Om der for Høseleukosens Vedkommende, ligesom ved *Roussarkomerne*, forekommer en Resistens, der alene er rettet mod det »frie« Agens, men ikke mod agensholdige Celler, vides ikke med Sikkerhed. Det er ganske vist iagttaget (*Furth* (68), egne Forsøg), at Dyr, der har forholdt sig refraktære overfor en Injektion af cellefrit leukotisk Plasma, har udviklet Leukose efter en senere Podning med celleholdigt leukotisk Materiale (f. Eks. Blod); men en enkelt negativ forløbende Plasmainjektion er ikke tilstrækkeligt Grundlag til at vedkommende Dyr kan betragtes som agensresistent.

I de fleste Høseleukosestammer (*Bayon* (8), *Bedson & Knight* (9), *Ellermann* (34), *Engelbreth-Holm* (47), *Furth* (64, 65), *Jarmai* (77, 78) er der forekommet Tilfælde af *Spontanhelbredelse*. I saadanne Tilfælde har Dyret frembudt leukotiske Blodforandringer, som svinder varigt. Samtidig med at Blodbilledet vender tilbage til Normen, forsvinder ogsaa Agens ud af Blodet (*Crank & Furth* (27), *Engelbreth-Holm & Rothe Meyer* (49)). Endvidere viser det sig, at det spontanhelbredte Dyr nu forholder sig refraktært overfor fornyet Indpodning af leukotisk Materiale; det har med andre Ord opnaaet en Immunitet *) overfor Sygdommen.

Forsøg paa at fremkalde en *aktiv Immunisering* mod Høseleukose ved subkutan og intramuskulær Injektion af leukotisk Materiale (*Engelbreth-Holm* (46), *Jarmai* (78)), samt ved Injektion af Organemulsion fra et lige udruget Kyllingfoster (*Jarmai* (78)), er hidtil mislykket. En *passiv Immunisering* ved Injektion af stigende Mængder Serum fra et spontanhelbredt Dyr er — ligeledes uden Held — forsøgt af *Jarmai* (78). Derimod er det fra to Sider (*Furth* (68), egne Forsøg (122)) vist, at Serum fra spontanhelbredte »immune« Dyr er i Stand til at hæmme resp. neutralisere det »frie« Leukoseagens. En Blanding af leukotisk Blod og Serum fra en spontanhelbredt Høseleukose derimod viser sig ved Injektion uforandret anslagsdygtig.

Furth har som »Immunsera« til sine Forsøg benyttet Serum fra Dyr, der havde vist sig refraktære overfor gentagne Injektioner af leukotisk Blod. Naar leukotisk Plasma blev blandet med et saadant Immunserum, og Blandingen blev injiceret efter 20 Minutters Henstand ved Stuetemp., fremkom Anslag af Leukose hos 7 af 27 Dyr (26 %), medens der i den tilsvarende Kontrolrække (leukotisk

*) Med Betegnelsen: *Immunitet* skal der ikke præjudiceres noget om evt. immunbiologisk Reaktion.

Plasma blandet med normalt Serum) fremkom Anslag hos 6 af 15 Dyr (40%). Ved at lade Blandingen af leukotisk Plasma og Immunserum før Injektionen henstaa i 1 Time ved 37,5° C, opnaaedes fuldstændig Neutralisation af Agens, d. v. s. Blandingen var ikke mere anslagsdygtig (0 Anslag blandt 8 Dyr), mens der i Kontrolrækken fremkom Anslag hos 6 af 8 Dyr. 3 cm³ Immunserum viste sig i Stand til at neutralisere saavel 0,0005 cm³ som 0,5 cm³ leukotisk Plasma. Af *Furth*'s Kontrolforsøg synes at fremgaa, at der ikke kan paavises nogen neutraliserende Evne for normalt Plasmas Vedkommende. Ogsaa *Furth* omtaler, at en Neutralisation af celleholdigt leukotisk Materiale ved Hjælp af Immunserum ikke er lykkedes.

Egne Undersøgelser.

M a t e r i a l e.

Materialet til disse Undersøgelser udgøres af 3 forskellige rene Leukosestammer R, T og Ø, af hvilke R og T er de samme Stammer, som *Engelbreth-Holm* (47) har arbejdet med.

Stamme R er udgaaet fra et spontant Tilfælde af blandet Erythromyelose. Den er paabegyndt i Marts 1930 og er indtil Januar 1934 videreført i 70 Passager. Tilfældene bestaar altovervejende af Erythroblastoser.

Stamme T, der er udgaaet fra et spontant Tilfælde af anæmisk Erythroblastose, er videreført siden Juni 1931. Denne Stamme var i en Periode spaltet i 2 Grene, en næsten ren myeloblastotisk Gren, som uddøde med 16. Passage, og en ren erythroblastotisk Gren, som hidtil (Januar 1934) er videreført i 80 Passager.

Stamme Ø hidrører fra det tidligere (Side 16) omtalte Tilfælde af anæmisk Erythroblastose med Erythroblastomdannelse. Den er paabegyndt i Maj 1933 og hidindtil (Januar 1934) videreført i 8 Passager. Mens alle Tilfælde i første Passage udgjordes af Erythroblastoser, har siden 4. Passage det overvejende Flertal af Anslag bestaaet i Myeloblastleukoser.

Antallet af Forsøgsdyr, Antallet af Leukoseanslag samt disses Fordeling er for de 3 Stammers Vedkommende angivet i *Tabel 1*.

Fra Undersøgelser over Agens' Forhold til fysisk og kemisk Paa-virkning har jeg afstaaet, dels fordi dette Omraade allerede er oplyst ved talrige Forsøg, dels fordi det forekom mig tvivlsomt, om man ad denne Vej vilde opnaa Resultater, der kunde fremme Agensforskningen væsentligt. Mine Undersøgelser har været rettet mod de biologiske Reaktioner, som formentes at kunne oplyse Agensforholdene nærmere, og har i særlig Grad taget Sigte paa de Agensforhold, som kunde

TABEL 1.

Stamme	Antal Forsøgs- dyr	Høns	Kyllin- ger	Antal Leu- koser	Erythro- blastose	Erythro- blast. Anæmi	Blandet Erythro- myelose	Myelose
R	1720	940	780	863	830	24	8	1
T	1180	120	1060	684	590	10	8	76
Ø	60		60	33	11			22
Ialt	2960	1060	1900	1580	1431	34	16	99

være af Betydning for Forstaaelsen af Relationen mellem Leukose og Sarkom. Der er derfor saavel i de refererende Afsnit om andres Undersøgelser over Leukoseagens og Sarkomagens, som i Beretningen om egne Forsøg hovedsagelig lagt Vægt paa Omtale af de Fænomener, som det senere i den kombinerede Leukose-Sarkomstamme har været muligt at gøre til Genstand for sammenlignende Undersøgelser.

Resistens og Spontanhelbredelse.

Naturlig Resistens, som ikke er saa ualmindelig blandt voksne Høns, synes kun at optræde yderst sjældent hos Kyllinger, og efter min Erfaring aldrig hos Kyllinger under 2 Maaneder. Der er blandt 1900 Kyllinger i de 3 rene Leukosestammer kun iagttaget 3 Dyr, som maa opfattes som spontant resistente. Disse 3 Kyllinger var paa det Tidspunkt, da den første Indpodning foretoges, alle mere end 2 Maaneder gamle, og har forholdt sig refraktære over for 5—8 »Reinfektioner« med celleholdigt leukotisk Materiale. Spørgsmaalet om, hvornaar (efter hvormange Podninger) man med Rette kan betragte et Dyr som resistent, vanskeliggøres af den Omstændighed, at et Dyr, som har vist sig refraktært overfor flere Injektioner af leukotisk Materiale, pludselig kan blive »inficeret« af en senere paafølgende Indpodning.

Som Exempel skal nævnes Tilfældet K. 70, der uden Anslag var blevet podet ialt 3 Gange (2 Gange med myeloid og 1 Gang med erythroblastotisk Materiale), da Dyret i Løbet af 21 Dage døde af Erythroblastose i Tilslutning til en 4. Podning med erythroblastotisk Blod.

Et saadant Tilfælde af tilsyneladende Resistens giver ikke blot Udtryk for Anslagsforholdenes Vilkaarlighed ved de experimentelle Overføringer, men kan ligefrem fremkalde Tvivl om, hvorvidt der eksisterer en spontan Resistens af saa absolut Grad, at den ikke kan brydes. Med Hensyn til Forekomst af Resistens mod det frie Leukoseagens, men manglende Resistens overfor leukotiske Celler, giver mit Forsøgsmateriale ingen Oplysninger.

Indenfor de nævnte rene Leukosestammer R og T er der blandt de 1060 voksne Høns iagttaget 26 Tilfælde af *Spontanhelbredelse*. 20 af disse Dyr er senere reinokuleret fra 2 til 12 Gange med kontrolleret anslagsdygtigt erythroblastotisk Materiale (8 af disse desuden 1 Gang med myeloid Materiale), uden at der er fremkommet Anslag. Disse Tilfælde bekræfter endvidere den Regel, at den *Immunitet, der er en Følge af Spontanhelbredelsen, ikke blot beskytter overfor leukotisk Materiale fra den Stamme, som Dyret oprindeligt har været podet med, men ogsaa overfor erythroblastotisk og myeloid Materiale fra andre Leukosestammer.*

At Immuniteten hos de spontanhelbredte Dyr ikke altid behøver at være absolut eller i hvert Fald ikke varig, fremgaar af følgende Tilfælde. En spontanhelbredt voksen Høne (S. 286) havde vist sig refraktær overfor 9 Indpodninger, men døde i Lobet af 25 Dage af typisk Erythroblastose efter en 10. Injektion af erythroblastotisk Blod. Eftersom 9 Podninger var forløbet uden Anslag og Sygdomsforløbet efter den 10. Injektion ganske svarede til Kontrolldyrenes, kunde Muligheden af en overstaaet Remission afvises. Tilfældet maa forklares ved, at den erhvervede Immunitet var svundet.

Furth (68, Fodnotebemærkning) synes at have iagttaget et lignende Tilfælde, idet et af hans spontanhelbredte Dyr døde af Leukose i Tilslutning til den 6. »Reinfektion« med leukotisk Blod.

Blandt de 1900 Kyllinger i de samme Leukosestammer er Spontanhelbredelse kun iagttaget een Gang (K. 1675).

K. 1675 (3 Maanedes gammel Sussexkylling), som den 4/3 1933 var blevet podet intravenøst med erythroblastotisk Blod (Stamme T), udviklede i Lobet af 3 Uger en myeloid Leukose i Blodet, som holdt sig i over 14 Dage. Blodundersøgelse den 5/4 1933 viste:

Hæmoglobin (Sahli) 28 %.	<i>Differentialtælling:</i>
Antal røde Blodlegemer:	Myeloblaster 90 %.
1.100.000 pr. mm ³ .	Myelocyter 1 %.
Antal hvide Blodlegemer:	Leukocyter 7 %.
175.000 pr. mm ³ .	Lymfocyter 1 %.
	Ugranul. Celler 1 %.

I Løbet af den følgende Maaned svandt alle patologiske Blodforandringer. Dyret har siden vist sig refraktært overfor 4 Reinokulationer med erythroblastotisk Blod.

Dette Exempel paa en spontanhelbredt Myelose, der viser sig uimodtagelig for gentagne »Reinjektioner« med erythroblastotisk Materiale, viser den nøje Sammenhæng mellem Erythroblastose og Myelose og støtter den Opfattelse, at disse to Sygdomme skyldes samme Agens resp. Modifikationer af et saadant. (Furth (64), Engelbreth-Holm (47)).

Differentialdiagnosen mellem Spontanhelbredelse og Resistens kan være vanskelig. De leukotiske Blodforandringer, der er iagttaget hos Dyr, der senere helbredes, er ofte kun lidet udtalte og kun kortvarigt (1—4 Dage) tilstede. Der kan derfor ved de rutinemæssige Blodundersøgelser, der af praktiske Hensyn maa foretages med flere Dages Mellemrum, let indtræffe det Forhold, at kortvarige leukotiske Blodforandringer vel har været til Stede, men ikke er blevet iagttaget, og et saadant Tilfælde maa derefter registreres som resistent, skønt det i Virkeligheden drejer sig om Spontanhelbredelse. De følgende Tilfælde i en almindelig Videreføringspassage af Erythroblastosestamme R kan støtte denne Formodning. Paa 5 voksne Høns blev der intravenøst overført erythroblastotisk Blod. Et af disse Dyr (S. 575) døde i Løbet af 12 Dage af Erythroblastose. Et andet Dyr (S. 578) viste 14 Dage efter Podningen enkelte Erythrogonier i Blodet, men disse Forandringer svandt fuldstændigt. Dette spontanhelbredte Dyr har siden vist sig refraktært over for 7 fornyede Indpodninger af erythroblastotisk Blod. Hos de resterende 3 Dyr er der ikke paa noget Tidspunkt efter den første Podning paavist patologiske Forandringer i Blodet, men ogsaa disse Dyr har været refraktære over for 7 senere Podninger. Det synes nærliggende, at der for disse 3 resistente Dyrs Vedkommende i Virkeligheden ogsaa har været Tale om en Spontanhelbredelse.

Blandt de ovennævnte 20 Tilfælde af Spontanhelbredelse, hvis Immunitet overfor Reinfektioner med kontrolleret anslagsdygtigt leukotisk Blod er undersøgt, er der kun medregnet Tilfælde, hvor der er iagttaget sikre leukotiske Forandringer i Blodet.

Neutralisering af Agens.

Det er tidligere omtalt, at alle Forsøg paa at opnaa en aktiv og passiv Immunisering mod Hønsleukose hidtil var mislykket. At Plasma fra et spontanhelbredt Dyr ikke formaar at neutralisere leukotisk Blod in vitro, fremgaar af følgende Forsøg (*Tabel 2*).

0,001 cm³ erythroblastotisk Blod, som viste sig anslagsdygtigt i en Dosis paa 0,0001 cm³, blev blandet med varierende Mængder Plasma fra en spontanhelbredt Høne (S. 195) og efter 1 Times Henstand injiceret paa smaa Kyllinger.

TABEL 2.

Intravenøs Injektion af	Antal pod. Dyr	Antal Anslag
0,001 cm ³ leukot. Blod	6	3
0,001 cm ³ leukot. Blod + 1 cm ³ Immunplasma	4	3
0,001 cm ³ leukot. Blod + 0,5 cm ³ Immunplasma	4	4
0,001 cm ³ leukot. Blod + 0,2 cm ³ Immunplasma	4	3
0,001 cm ³ leukot. Blod + 0,1 cm ³ Immunplasma	4	4

Af Forsøget (*Tabel 2*) fremgaar, at 0,001 cm³ leukotisk Blod end ikke kan neutraliseres af en 1000 Gange større Mængde Immunplasma.

Da det saaledes havde vist sig umuligt at neutralisere *celleholdigt* leukotisk Materiale, gik jeg, foranlediget af tilsvarende Undersøgelser for *Roussarkomagens*' Vedkommende, over til at undersøge, om en Neutralisation af det *frie (ikke cellebundne)* Leukoseagens var mulig, idet jeg paa dette Tidspunkt ikke var vidende om, at saadanne Forsøg ud fra samme Tankegang allerede forelaa fra *Furth*' Haand.

Som »Immunplasma« benyttedes Plasma fra spontanhelbredte Dyr, der blev blandet med recentrifugeret leukotisk Plasma. Blandingerne henstod i 1 à 2 Timer ved Stuetemperatur, før Injektion fandt Sted. I en Forsøgsrække var Immunplasma blevet opvarmet til 52° i 30 Minutter, uden at dets neutraliserende Evne derved var blevet ophævet. Som Kontrol foretoges dels Injektioner af leukotisk Plasma alene, dels Injektioner af en Blanding af leukotisk Plasma og normalt Plasma. Forholdet mellem leukotisk Plasma og Immunplasma var

1 : 9 (0,1 cm³ + 0,9 cm³). Resultatet af disse Forsøg er sammenstillet i *Tabel 3*.

TABEL 3.

Immun- plasma fra	Leukot. Plasma		Leukot. Plasma		Leukot. Blod		Leukot. Blod	
	Immunplasma		Normal Plasma (Kontrol)		+ Immunplasma			
	Podning	Anslag	Podning	Anslag	Podning	Anslag	Podning	Anslag
S. 885 . . .	12	1	9	8	4	4	4	4
S. 975 . . .	6	0	6	5			4	4

Disse Forsøg bekræftede fuldtud *Furth*' Undersøgelser og syntes sammenholdt med disse at berettige til følgende Slutninger:

Plasma fra spontanhelbredte Dyr er i Stand til at hæmme (resp. neutralisere) det frie Erythroblastoseagens i leukotisk Plasma. (Denne neutraliserende Evne ophæves ikke ved Opvarmning til 52° i 30 Minutter).

Plasma fra spontanhelbredte Dyr er ikke i Stand til at udøve nogen neutraliserende Virkning overfor det cellebundne Erythroblastoseagens i leukotiske Blodlegemer.

For normalt Hønseplasmas Vedkommende er en neutraliserende Evne hidtil ikke paavist.

Til yderligere Underbyggelse af det ovenfor fremførte blev $\frac{1}{2}$ Aar senere 4 andre spontanhelbredte Dyr undersøgt med Henblik paa en neutraliserende Evne i Plasma. I disse Forsøg henstod Blandingen af leukotisk Plasma og Immunplasma 1 $\frac{1}{2}$ Time i Thermostat ved 37°, for Injektionen foretoges. Det overraskende Resultat var, at der ikke alene *ikke* kunde paavises en sikker neutraliserende Effekt for disse Immunplasmas Vedkommende, men at det oprindeligt stærkt neutraliserende Immunplasma S. 885 nu ikke mere syntes i Besiddelse af en hæmmende Evne, eller i al Fald viste en langt svagere Effekt. Disse Forsøgsresultater er opførte i *Tabel 4*.

I Forsøgsgruppen S. 439 kunde man maaske formode en hæmmende Effekt for Plasmaets Vedkommende, Forsøgsdyrenes Antal er

TABEL 4.

Immunplasma fra	Leukot. Plasma		Leukot. Plasma	
	Immunplasma		Normal Plasma (Kontrol)	
	Podning	Anslag	Podning	Anslag
S. 885 (tidl. Forsøg).....	12	1	9	8
S. 885 (nye Forsøg).....	16	9	9	7
S. 439	3	1	3	3
S. 754	8	5	9	7
S. 1118	4	4	5	3
K. 1675	8	4	9	7

dog for ringe til, at man kan slutte sikkert med Hensyn til neutraliserende Evne. En nærmere Undersøgelse af Dyret S. 439's Plasma kunde ikke lade sig gøre, da man kort efter Forsøgets Afslutning nødsagedes til at dræbe Dyret paa Grund af en interkurrent Lidelse (Betændelsesproces i Øjet).

De andre Forsøgsgrupper i *Tabel 4* viser enten slet ingen neutraliserende Virkning eller en saa tvivlsom Effekt, at de foreliggende Talstørrelser ikke berettiger til Folgeslutninger. For S. 885' Vedkommende rejser Spørgsmaalet sig, om Resultaterne i det nye Forsøg skal forstaas saaledes, at Plasmas neutraliserende Evne er tabt, eller om der kun er Tale om en Nedsættelse af den neutraliserende Evne; dette Spørgsmaal kan ikke besvares ud fra de foreliggende Resultater.

En nærmere Analyse af de Forhold, som kunde staa i Aarsagssammenhang med de Erfaringer, som er høstet af de nævnte Neutraliseringsforsøg, har ikke skabt forøget Klarhed. Den neutraliserende Evnes Styrke kunde tænkes at være afhængig af forskellige Momenter, som f. Eks.

- det Tidsrum, der var forløbet siden Spontanhelbredelsens Indtræden,
- Antallet af senere foretagne »Reinfektioner«,
- det Tidsrum, der var forløbet siden sidste »Reinfektion«.

Men i ingen Henseende har disse Momenter Optræden været af en saadan Art, at man deraf kunde udlede noget med Henblik paa den neutraliserende Evne.

Den »Immunitet«, som de spontanhelbredte Dyr er i Besiddelse af, kunde endvidere tænkes at være af forbigaaende Natur. Det tidligere (Side 24) meddelte Tilfælde af en spontanhelbredt Hone (S. 286), som havde mistet sin Immunitet, kunde tyde i denne Retning. Det bliver dog i saa Tilfælde nødvendigt at forestille sig, at en Agensinjektion paa et spontanhelbredt immunt Dyr ikke er i Stand til at forøge den tilstedeværende Immunitet resp. forøge en svindende Immunitet. Og dermed antydes det, at der næppe er Tale om en immunitatorisk Proces i den Forstand, som man kender ved f. Ex. bakterielle Infektionssygdomme.

Der er dog et andet Punkt, hvis Indflydelse paa den evt. Neutraliseringseffekt er mere nærliggende, og det er Agens' Kvantitet. Det er ikke utænkeligt, at et Immunplasma selv i gunstigste Tilfælde kun er i Stand til at neutralisere et vist Kvantum Agens, et vist Antal Anslagsdoser, og at Agenskoncentrationen i det leukotiske Plasma i de første Forsøg har været af en saadan Grad, at Immunplasma har kunnet udøve en fuldstændig eller næsten fuldstændig Neutralisering af Agens. Hvis nu Agenskoncentrationen i det leukotiske Plasma i senere Passager af Stammen — altsaa paa det Tidspunkt, da de nye Forsøgsserier udførtes — har været saa meget større, at der altid er benyttet en Agensmængde, der var absolut større end den, et Immunplasma var i Stand til at neutralisere, vil et i sig selv neutraliserende Immunplasma manifestere sig som uvirksomt.

En saadan Forskydning af Agenskoncentrationen er ikke noget hypotetisk Begreb; den er meddelt fra flere Stammer som Udtryk for en Virulensstigning (sml. de Side 19 omtalte minimale Anslagsdoser i *Furth*' Stamme).

Om Aarsagen i de omtalte Forsøg kan søges i en Forøgelse af Agenskoncentrationen, er ikke bevist. Stammen, der videreføres paa Kyllinger, har i længere Perioder (d. v. s. baade da de første og de senere Forsøgsserier udførtes) slaaet an i næsten 100 %, selv naar Podningsdosis var omkring 0,1 cm³ Plasma. Hvis en Forandring af Agenskoncentrationen har fundet Sted, har den saaledes ikke kunnet give sig objektive Udslag, men kun kunnet erfares ved systematiske Titreringsforsøg. Disse maa endda være særdeles omfangsrige, da det kan ske, at det leukotiske Plasma svigter totalt (slet ingen Anslag

fremkalder), og da endvidere Agenskoncentrationen er underkastet betydelige individuelle Svingninger. Resultaterne af de Titreringsforsøg, som jeg hidtil har udført, er ikke i Stand til at skaffe forøget Klarhed i de her nævnte Spørgsmaal.

Paa det Tidspunkt, da jeg mente at have paavist en neutraliserende Evne i Plasma af spontanhelbredte Dyr, laa det nær ved Gentagelsen af disse Forsøg tillige at undersøge, om Plasma fra spontanresistente Dyr ogsaa besad en neutraliserende Evne.

Plasma fra 3 Dyr, som var blevet reinficeret 5—7 Gange, og som aldrig havde frembudt Tegn til leukotisk Forandring i Blødet, blev undersøgt sideordnet med en Række spontanhelbredte Dyr. (*Tabel 5*).

TABEL 5.

Resistent Plasma fra	Leukot. Plasma + Resistent Plasma		Leukot. Plasma + Normal Plasma (Kontrol)	
	Podning	Anslag	Podning	Anslag
K. 71	4	3	4	4
K. 73	8	3	9	7
K. 1247	8	6	9	7

Som det fremgaar af *Tabel 5* er der ikke i nogen af Forsøgsgrupperne Tale om en virkelig Neutralisation. For K. 73' Vedkommende kunde man maaske formode en partiel Hæmning, men Tallene tillader ingen sikre Slutninger.

Hvad Bedømmelsen af det »resistente« Plasma angaar, maa det fremhæves, at Forsøgene er udført samtidig med den sidste Forsøgs-serie med Plasma af spontanhelbredte Dyr, altsaa paa et Tidspunkt, hvor der heller ikke for disse sidstes Vedkommende kunde paavises nogen neutraliserende Effekt. De samme kvantitative Momenter, som blev drøftet for det »spontanhelbredte« Plasmas Vedkommende, kan derfor ogsaa have gjort sig gældende i Forsøgene med det »resistente« Plasma; og disse kan ikke uden videre udlægges saaledes, at Plasma fra spontanresistente Dyr ikke kan være i Besiddelse af en neutraliserende Evne.

De hidtil indvundne Erfaringer kan saaledes kun berettigge til følgende Konklusioner:

Det er vist, at Plasma fra spontanhelbredte Dyr i visse Tilfælde er i Stand til at neutralisere det frie Leukoseagens. I andre Tilfælde har en saadan Effekt ikke kunnet paavises, ligesom Plasma fra et spontanhelbredt Dyr, der har vist sig neutraliseringsdygtigt, paa et senere Tidspunkt er fundet uvirksomt. Det paapeges, at saavel Forandringer i Immunitetsforløbet hos det spontanhelbredte Dyr som Forskydninger af Agenskoncentration i det leukotiske Plasma kan tænkes at ligge til Grund for disse Forhold.

I Plasma af 3 spontanresistente Dyr er der ikke paavist neutraliserende Evne; det kan dog tænkes, at uegnede kvantitative Forhold har hindret en saadan i at manifestere sig.

Adsorption af Agens til Blodlegemer.

Det Forhold, at kun det frie, men ikke det celiebundne Leukoseagens kan neutraliseres af Immunplasma, hænger sammen med Spørgsmaalet om, i hvilken Form Agens findes i Blodlegemer og Celler i det hele taget. Derom ved man intet. At Leukoseagens kan bindes til Blodlegemer fra normale Dyr viser følgende Forsøg:

Blodlegemer fra 10 cm³ normalt Hønsblod blandedes med 8 cm³ recentrifugeret erythroblastotisk Plasma. Efter 2 Timers Henstand ved Stuetemperatur fjernedes det leukotiske Plasma, og Blodlegemerne blev vasket 5 Gange, hver Gang med 30 cm³ fysiologisk Saltvand. Da en evt. tilbageblevet Rest af det leukotiske Plasma nu maatte være fortyndet mere end 2 Millioner Gange, kunde der ses bort fra det leukotiske Plasma som Smittemulighed. Blodlegemerne blev suspenderet i det tidobbelte Rumfang fysiologisk Saltvand og var anlagsdygtige i Doser paa 0,4 cm³ af denne Suspension. Det leukotiske Plasma var anlagsdygtigt saavel før som efter Blanding med de normale Blodlegemer, det var saaledes ikke »tømt« for Agens ved Kontakten med de normale Blodlegemer.

Ved Gentagelse af Forsøget blev de normale Blodlegemer efter Smitningen ved det leukotiske Plasma vasket 6 Gange med fysiologisk Saltvand (svarende til en Fortynding af den evt. Plasmarest paa 70 Millioner Gange). Blodlegemerne blev derefter suspenderet i fysiologisk Saltvand til oprindeligt Volumen og var anlagsdygtige i Doser paa 1 cm³ Suspension. I dette Forsøg paavistes det endvidere, at Blodlegemerne allerede efter 1 Times Henstand ved Stuetemperatur af Blandingen var blevet anlagsdygtige. De to Forsøg er samlede i Tabel 6.

TABEL 6.

Intravenøs Injektion af	Podning	Anslag
Frisk leukotisk Plasma	5	5
Leukotisk Plasma efter 2 Timers Kontakt med normale Blodlegemer	6	6
Normale Blodlegemer efter 2 Timers Kontakt med leukotisk Plasma.....	12	12
Normale Blodlegemer efter 1 Times Kontakt med leukotisk Plasma.....	2	2

Leukoseagens kan altsaa bindes til normale Blodlegemer, men hvordan denne Binding skal opfattes, giver disse Forsøg heller ingen Oplysning om, omend en Adsorptionsproces maa anses for det sandsynligste.

Spørgsmaalet var nu, om Blodlegemer fra spontanhelbredte Dyr ved Bindingsforsøg vilde forholde sig anderledes, og om der ad denne Vej kunde opnaas Oplysninger om Immunprocessernes Natur og om Agens' Tilstandsform i Cellerne. Ved et i dette Ojemed foretaget Forsøg, der er gengivet i *Tabel 7*, blev benyttet samme Forsøgsanordning som i de foregaaende, bortset fra at de spontanhelbredte Blodlegemer blev vasket 2 Gange med fysiologisk Saltvand, for de blev blandet med det leukotiske Plasma.

TABEL 7.

Intravenøs Injektion af	Podning	Anslag
Frisk leukotisk Plasma	3	3
Normale Blodlegemer efter 3 Timers Kontakt med leukotisk Plasma.....	4	4
Blodlegemer fra spontanhelbredt Dyr efter 3 Timers Kontakt med leukotisk Plasma	2	2

Forsøget (*Tabel 7*) viser, at *Leukoseagens kan bindes til Blodlegemer fra spontanhelbredte Dyr paa fuldstændig samme Maade som til Blodlegemer fra normale Dyr*, og tillader saaledes ingen Slutninger angaaende Immunforhold eller Agensegenskaber.

II. Kapitel.

DE OVERFØRBARE HØNSESARKOMER (ROUSSARKOMER).

I Aaret 1910 lykkedes det saavel for *Fujinami & Inamoto* (60) som for *Rous* (124) ved Transplantation at overføre et spontant Hønsesarkom til sunde Høns. I det følgende Aar viste *Rous* (125), at hans Hønsesarkom lod sig overføre ved Hjælp af cellefrit Tumorfiltrat, og *Murphy* (130) paaviste, at tørret Tumormateriale ligeledes kunde overføre Sarkomet. Siden er der fra forskellige Sider offentliggjort Beretninger om Hønsetumorer, som ved Siden af deres klinisk og histologisk maligne Karakter udmærker sig ved at kunne overføres med cellefrie Filtrater, og som efter *Rous og Medarbejderes* grundlæggende Arbejder almindeligt kaldes for *Roussarkomer*. I en Oversigtsartikel har *Claude & Murphy* (24) indtil 1932 samlet Meddelelser om ialt 27 saadanne overførbare Hønsesvulster, af hvilke kun en Del vil blive nævnt i det følgende.

Rous' (124) oprindelige Svulst (Chicken Tumor I) er et Tencellesarkom. Senere er af *Rous og Medarbejdere* (*Lange* (84), *Murphy* (132), *Tytler* (152)) undersøgt en Række spontane Hønsetumorer, som dog langtfra alle viste sig overførbare. Blandt de overførbare findes et Fibrosarkom med angiomatøs Islæt (*Rous & Lange* (128, 129)) samt et Osteochondrosarkom (*Tytler* (152)). *Fujinami & Inamoto* (59, 60) har arbejdet med et meget malignt Myxosarkom. *Teutschländer's* Svulst (147) er af mere polymorf Natur; den indeholder saavel fusocellulære som myxomatøse og angiomatøse Partier. De fleste overførbare Svulster er af Tencellesarkomtypen, det gælder f. Eks. ogsaa for *Pentimalli's* Tumor (113). *Roffo* (120) har transplanteret et Rundcellesarkom, for hvilket dog Overførbarhed med Filtrat ikke er godtgjort. *Muto* (105) har overført et Osteochondrosarkom, *Fujinami & Kato* (61) et Chondrom. I den sidste Tid har *Meyer & Saborido* (94, 136) og *Botta* (15) berettet om nye overførbare Sarkomer. *Begg* har overført baade et Fibrosarkom (10, 12) og et Endotheliom (*Begg* (11), *Murray & Begg*

(104)); *Roussy, Oberling & Guérin* (134) har arbejdet med dette Endotheliom. Endelig har *Andrewes* (2, 3) foretaget Undersøgelser med flere forskellige Sarkomtyper. Fra dansk Side foreligger der Arbejder af *Ellermann* (39, 40), *Fischer* (50—53) og *Munck* (99).

Som fælles Særkende for alle *Roussarkomer* gælder det, at der ved Overføringen altid fremkommer en Tumor af samme Struktur som den oprindelige, samt at denne Tumor ved intramuskulær og subkutan Podning udvikler sig paa Podestedet. Tumors fremadskridende Vækst er hyppigt ledsaget af rigelig Metastasedannelse, der er lokaliseret til parenchymatøse Organer og især til Lungerne; ofte udvikler der sig tillige en moderat sekundær Anæmi. Tumors Væksthastighed kan være forskellig; visse Sarkomer medfører Dyrets Død i Lobet af 20—30 Dage, mens andre Sarkomer først forårsager Døden efter 2—6 Maaneder.

I sine første Forsøg var *Rous* (130) kun i Stand til at overføre sit Sarkom til nærbeslægtede Dyr indenfor samme Hønsrace (Plymouth Rock), senere lykkedes det at transplantere Sarkomet til vilkaarlig valgte Dyr indenfor denne Race og senere tillige til Dyr af andre Hønsracer. I andre Sarkomstammer har Tumor fra Begyndelsen af frit ladet sig transplantere til forskellige Hønsracer; unge Dyr har vist sig mere modtagelige end voksne. Indtil for nylig har det vist sig umuligt at overføre et Hønsesarkom til andre Dyrearter; der gjorde sig med andre Ord — ligesom for Leukosens Vedkommende — en udtalt Artsspecifitet gældende. I de seneste Aar er det dog lykkedes at overføre Hønsesarkomer til mere fjernstaaende Dyrearter. *Fujinami & Suzue* (62, 63) har videreført det japanske Myxosarkom paa unge Ænder; *Gye* (70, 71) angiver at have opnaaet det samme med Filtrater. *Des Ligneris* (89) har transplanteret *Rous'* Tumor I til Kalkuner og Perlehøns, men har ikke kunnet videreføre Tumor gennem mere end 2—3 Passager. *Andrewes* (4) beretter om Overføring af *Rous'* Tumor I paa unge Fasaner saavel med Tumorceller som med Filtrater. Endelig er det lykkedes *Purdy* (119) at transplantere denne Tumor til unge Ænder.

Paastanden om en absolut Artsspecifitet kan saaledes ikke mere opretholdes; men en vis relativ Artsspecifitet kan dog siges at være til Stede, thi alle de nævnte Dyr, hos hvilke Sarkomoverføring er

lykkedes, tilhører Arter, der staar Hønsene nær. Endvidere synes — maaske bortset fra det japanske Myxosarkom — de opnaaede Anslag at være afsvækkede i Forhold til Anslagene hos Høns.

De overførbare Hønsesarkomers Stilling indenfor det patologiske System har i lange Tider været Genstand for to modstridende Anskuelser. Mens *Rous og Medarbejdere* (130) fra Begyndelsen opfattede dem som ægte maligne Svulster, er de fra anden Side blevet opfattede som Vævsnyddannelser af betændelsesagtig Natur i Analogi med infektiøse Granulomer. *Teutschländer* (148) har i sin Tid udskilt *Roussarkomerne* som en selvstændig Sygdomsgruppe, som han kaldte *Sarkoser* eller *Blastoser*, og hvortil han ogsaa regnede Hønseleukoserne. I den nyeste Tid er det dog blevet en almindelig anerkendt Opfattelse, at Hønsesarkomerne er ægte Svulster, en Opfattelse, som ogsaa *Teutschländer* (149) har sluttet sig til.

BLODFORANDRINGER VED HØNSESARKOM.

Der foreligger kun faa systematiske Undersøgelser over Blodforandringer hos Høns med overførbare Sarkomer.

Rous & Murphy (130) nævner, at den i Slutningsstadiet optrædende Kachexi er ledsaget af Anæmi.

Noeldechen (107) og senere *Berger* (13) har foretaget Blodundersøgelser hos Dyr i *Teutschländer*-Stammen. De paaviste, at der indtraadte en sekundær Anæmi, Hæmoglobinprocenten faldt almindeligvis kun til 40—45 (normalt 55—60), men kunde i enkelte Tilfælde kort før Dødens Indtræden falde til 30—35. De røde Blodlegemers Antal formindskedes til ca. 2.000.000 pr. mm³ (normalt ca. 3.000.000 pr. mm³), den laveste fundne Værdi var 1.858.000 pr. mm³. Index var altid < 1. I et enkelt Tilfælde forekom ingen Anæmi. De anæmiske Blodforandringer manifesterede sig først, naar Svulsten havde opnaaet en vis Størrelse. Efter *Noeldechen* fandtes der ingen Poikilocytose, Anisocytose eller Polychromasi; *Berger* derimod fandt ikke sjældent umodne Former af de røde Blodlegemer.

Desuden optraadte der i Blodet en Leukocytose; Antallet af hvide Blodlegemer fandtes almindeligvis forøget til ca. 60.000 pr. mm³

(normalt 30.000 pr. mm³), en enkelt Gang blev der iagttaget Værdier af 82.000 og 96.000 pr. mm³. Leukocyten betingedes hovedsageligt af et forøget Antal polynukleære hvide Blodlegemer; disse udgjorde efter *Noeldechen* gennemsnitlig 69,3 % (Grænseværdier 57,3 % og 80,7 %) af de hvide Blodlegemer (normalt 20—30 %). *Noeldechen* fandt, at Leukocyten ligesom Anæmien først udviklede sig, naar Tumor havde naaet en vis Størrelse; *Berger* iagttog derimod, at Leukocyten allerede kunde paavises, før Tumor havde manifesteret sig. Hvis Svulsten regredierede (eller slet ikke udviklede sig), gik Blodforandringerne tilbage og nærmede sig atter de normale Forhold.

Sadi (137) har i *Fränkel's* Laboratorium foretaget systematiske Blodundersøgelser hos 17 Dyr; hans Resultater svarer i alle væsentlige Punkter til *Noeldechen's* og *Berger's*. Han paaviste desuden, at der nogle (2—3) Dage efter Podningen plejede at udvikle sig en forbigaaende Anæmi, som efter 7—8 Dage atter var svundet. I Lobet af de sidste 3—4 Leveuger fremkom der en progressiv sekundær Anæmi; den lavest fundne Hæmoglobinprocent var 25, det laveste Antal røde Blodlegemer 1.500.000 pr. mm³. Index var altid < 1. Han iagttog jævnlig umodne røde Blodlegemer, derimod aldrig Megaloblaster og Megalocyter. Med Udtrykkene Megaloblaster og Megalocyter menes der sikkert de Celleformer, som efter moderne hønsehæmatologisk Terminologi betegnes som Erythrogonier og umodne Erythroblaster. Ogsaa *Sadi* fandt en Leukocytose (med Værdier mellem 45.000 og 96.500 pr. mm³); den var i overvejende Grad betinget af de pseudoeosinofile Leukocyter, der udgjorde 50 — 60 % — ja endog op til 80 % — af de hvide Blodlegemer. Han paaviste videre, at der allerede tidligt i Sygdomsforløbet optraadte en progressiv Monocytose (15—39 %), mens de eosinofile Leukocyter ikke frembød patologiske Forandringer. Jævnligt fandtes moderat relativ Lymfopeni; i sjældne Tilfælde iagttoges enkelte umodne Celleformer af hvide Blodlegemer.

Drastich (29) bekræfter *Sadi's* Angivelser saavel om den forbigaaende Anæmi i Sygdommens Begyndelse som om den senere indtrædende sekundære Anæmi. Han betoner, at denne sekundære Anæmi er af saa moderat Grad, at den ikke kan betragtes som Aarsag til Dyrets Død.

Endelig har *Vasilii & Mesrobeanu* (153) berettet om Blodundersøgelser hos 6 Dyr af *Borrel*-Stammen. De finder en polynukleær Leukocytose med formindsket Antal mononucleære hvide Blodlegemer («monocytes»). Blandt de røde Blodlegemer iagttoges umodne polychromatiske Celleformer.

Sadi har foretaget Undersøgelse af »Tupfpræparater« fra Knoglemarv, Lever og Milt; med Undtagelse af Knoglemarven kunde han i Organerne ikke paavise umodne Former af røde Blodlegemer. I ingen af de nævnte Arbejder omtales histologisk Undersøgelse af Organerne, og specielt ikke af det hæmatopoietiske System.

Af de foreliggende Blodundersøgelser hos Dyr med overførbare Sarkomer lader der sig saaledes uddrage:

at den fremadskridende Tumorudvikling ledsages af en moderat sekundær Anæmi,

at der samtidig i Blodet optræder en absolut pseudoeosinofil Leukocytose og en absolut Monocytose,

at Blodforandringerne i sig selv ikke kan være den egentlige Dødsårsag,

at Blodforandringer af leukotisk Natur ikke er iagttaget.

HØNSESARKOM-AGENS.

Sarkomagens har i Tidens Løb været Genstand for de samme Overvejelser og Anskuelser som Leukoseagens. I deres første Arbejder opfattede *Rous & Murphy* (130) det svulstfremkaldende Princip som et ultravisibelt filtrerbart Virus af levende, selvstændig Natur. Den nuværende Opfattelse gaar som nævnt ud paa, at det her som ved Leukosen snarere drejer sig om et uformet, ultravisibelt, filtrerbart Agens, som produceres af de patologiske Celler og kun kan reproducere i Tilknytning til disse. Igennem en Række experimentelle Arbejder er der vel opnaaet Kendskab til visse af dette Agens' Egenskaber, men dets egentlige Natur og Struktur er hidtil ikke klarlagt.

Agens' Filtrabilitet er paavist for Berkefeldfiltre (*Rous* (125)), Chamberland- og Reichelfiltre (*Fujinami & Inamoto* (60)), Collo-

diummembraner og *de Haën*-Filtre (*Fränkel* (54, 56)). Porevidden i *de Haën*-Filtrene angives at ligge i Nærheden af Æggehvidemolekylets Størrelse.

Rous' Paastand om Hønsesarkomets Overførbarhed med cellefrit Berkefeld-filtrat vakte i sin Tid en Del Modsigelse, idet det fra flere Sider (*Teuschländer* (148), *Jung* (80), *Nakahara* (106)) blev hævdet, at Filtraterne altid indeholdt enkelte Kærner eller Kærnerester, og at der saaledes ikke var Tale om Virkning af cellefrie Substrater. Efterhaanden er der dog fremkommet saa mange Undersøgelser til Støtte for *Rous'* Paastand, at Sarkomernes Overførbarhed ved Hjælp af cellefrit Materiale nu er almindelig anerkendt.

Det er langt fra alle transplantable Hønsesarkomer, det er lykkedes at overføre med cellefrit Filtrat. Almindeligvis gælder det, at jo mere malign, d. v. s. jo mere hurtigvoksende Sarkomet er, desto mere Udsigt er der til, at det er overførbart med Filtrat. Selv indenfor Tumorstammer med høj Anslagsprocent, hvor Filtratoverførbarheden er blevet godtgjort, kan der indtræffe Perioder, hvor Filtrater ikke er anslagsdygtige, samtidig med at det celleholdige Materiales Anslagsevne forbliver upaavirket (*Gye & Andrewes* (72), *Cramer & Foulds* (26)).

Agenskconcentrationen i Filtrater kan være ret varierende.

Der er set Tumoranslag efter Podning med 0,001 cm³ Filtrat (*Cramer* (25)), men almindeligvis maa man benytte større Dosis for at kunne regne med Anslag. I de experimentelle Arbejder er der hyppigst anvendt Filtratmængder paa 0,5—2 cm³ som Podningsdosis (*Cramer* (25)).

Endvidere gør der sig det Forhold gældende, at Filtrater i Reglen slaar langsommere an end celleholdigt Materiale. Dette skal forstaas saaledes, at Tumor ved Filtratpodning manifesterer sig senere (efter længere Inkubationstid). Den dannede Tumors Væksthastighed er derimod lige saa stor som den ved Celletransplantation fremkaldte Tumors. Jo mindre Filtratmængde, der er benyttet som Podningsdosis, desto mere synes Svulstfremkomsten at være forsinket. Dog er Podningsmaterialets Volumen tillige af Betydning, idet f. Eks. 0,25 cm³ Filtrat optaget i 2 cm³ fysiologisk Saltvand medfører tidligere Tumoranslag end 0,25 cm³ Filtrat alene (*Cramer* (25)).

Agens findes ikke blot i Tumorceller (resp. Ekstrakter og Filtrater af disse); hos tumorbærende Dyr findes det tillige i røde Blodlegemer (*Llumbias & Brachetto-Brian* (90)), hvide Blodlegemer og Plasma (*Lewis & Andervont* (86)). Det er paavist i Pericard- og Peritonæal-

vædske (*Bürger* (16)) samt i Ekstrakter af parenchymatose Organer (Nyre, Milt, Ovarie), selvom der i disse ikke fandtes paaviselige Metastaser (*Fränkel* (56), *Pentimalli* (113)).

Der er forøvrigt ingen Grund til særligt at fremhæve, at man kan fremstille anslagsdygtige Ekstrakter af Organer, i hvilke der ikke kan paavisese Metastaser. Thi da Blod er anslagsdygtigt, vil den i Organet indeholdte Blodmængde kunne begrunde Ekstraktets Anslagsevne. Ligesom for Leukoseagens' Vedkommende foreligger Spørgsmaalet, om selve Organets Parenchymceller er agensholdige, ikke oplyst.

**Agens' Forhold overfor fysisk og kemisk Paa-
virkning.**

Murphy (130) har vist, at Indtørring af Tumurvæv in vacuo ved lav Temperatur ikke ødelægger Agens, der i denne Tilstand kan holde sig anslagsdygtigt i aarevis. Agens taaler gentagen Frysning og Op-toning (*Rous & Murphy* (130)). Agensholdige Filtrater mister ved Henstand deres Anslagsevne, et Forhold, som sættes i Forbindelse med oxydative Processer (*Gye & Purdy* (73), *Mueller* (97), *Pirie & Holmes* (117)). Opbevares Filtrat ved 0° C eller lavere Temperatur kan det holde sig anslagsdygtigt i op til 10 Dage (*Cramer* (25)). Op-bevaret ved Stuetemperatur eller ved 37° C ødelægges Agens i Løbet 24-48 Timer, ved 37° evt. allerede i Løbet af 4 Timer (*Cramer* (25)).

Agens taaler Opvarmning til 50° C i 15 Minutter, men ødelægges ved Opvarmning til 55° C i 15 Minutter. Opbevaret i Glycerin kan Tumurvæv bevare sin Anslagsevne i flere Uger (*Rous & Murphy* (130)). I tør Tilstand taaler Agens Indvirkning af forskellige Kemi-kalier (absolut Alkohol, Toluol, Acetone), mens det hurtigt ødelægges af andre kemiske Stoffer (Spiritus dilutus, 0,5 % Karbolopløsning, Galde, Saponin, Chloroform m. m.) (cit. *Claude & Murphy* (24)).

I Væv, hvor der foregaar Autolyse af Celler, ødelægges Agens. Agens angives at kunne taale Brintionskoncentrationer mellem pH 4 og pH 12. (*Lewis & Michaelis* (88)).

Overfor Bestraaling med *ultraviolet* Lys viser Agens sig langt mere modstandsdygtigt end selve Sarkomcellen (*Rous* (127)) samt en Række Bakterier og Virusarter (*Baker & Peacock* (7), *Sturm, Gates & Murphy* (146)).

Overfor *Röntgenstråler* er Agens ligeledes meget modstandsdygtigt. Mens Tumorceller angives at blive dræbt af Röntgendoser paa 2—10 HED (*Kok & Vorländer* (82), *Krebs, Rask-Nielsen & Wagner* (83), *Russ & Scott* (135), *Wood & Prime* (155)), kan Agens taale Röntgendoser paa 25 HED og bliver først odelagt ved Doser paa ca. 75 HED (cit. *Krebs, Rask-Nielsen & Wagner* (83)).

Agens har in vivo selektiv Affinitet til Væv af mesenchymal Oprindelse. *Duran Reynals & Murphy* (30) har vist, at Agens ogsaa in vitro kan bindes af mesenchymalt Væv fra modtagelige Dyr. *Pentimalli* (114) har paavist, at Agens kan adsorberes til Hønsfostervæv. Ogsaa til livløse Medier som Dyrkul, Kaolin, Kasein, Kiselgur, Kolloidumpartikler, Farvestoffer og Aluminiumhydroxyd kan Agens adsorberes (*Fränkel & Medarbejdere* (56—58), *Lewis & Andervont* (87), *Maschmann* (93)).

Ved forskellige Procedurer (Filtration, Brintionsforskydning, Adsorption, Elution, Præcipitation m. m.) er det lykkedes at opnaa en Koncentration af Agens (*Sittenfield & Johnson* (140)), samt at adskille Agens fra de Proteinfraktioner, som det er knyttet til (*Murphy, Sturm* m. fl. (102)). I Modsætning til de almindelige agensholdige Vædske — Filtrater og Ekstrakter — har dette »proteinfrie« rensede Agens ingen antigen Evne (*Murphy, Sturm* m. fl. (103)). En Isolation af Agens i den Forstand, at dets Struktur og Natur er blevet klarlagt, er dog ej heller naaet i disse Forsøg.

Resistens, Immunitet og Hæmning.

Forskellige Forhold tyder paa, at der overfor Hønsesarkom forekommer to forskellige Former for Resistens, nemlig en rettet mod Tumorcellerne, og en rettet imod Agens alene (*Rous* (126), *Fischer* (50)). Den førstnævnte Form (Resistens overfor Tumorceller), er sjælden; overfor et hurtigt voksende Sarkom findes den efter *Cramer* (25) saa sjældent, at man i experimentelle Arbejder praktisk set ikke behøver at regne med den. *Fischer* (50) angiver, at der blandt hans Forsøgsdyr forekom 1 % absolut resistente Dyr.

Derimod er det ret almindeligt at finde Dyr, som forholder sig refraktære overfor gentagne Podninger med cellefrit, agensholdigt

Materiale. Ca. 40 % af *Fischer's* Forsøgsdyr og ca. 30 % af *Cramer's* Dyr viste sig resistente overfor Filtratpodning.

Efter *Fränkel* (55) kan Antallet af agensresistente Høns veksle med Aars-tiderne. I Sommermaanederne (»Læggetiden«) var 60 %, i Vintermaanederne op til 90 % af Dyrene resistente overfor Filtrat.

Det er et velkendt Fænomen, at der hos Dyr, hvis Tumor er i Færd med at regrediere eller er svundet, udvikler sig en forbigaaende »immun« Tilstand, hvor de forholder sig refraktære overfor Podning med saavel celleholdigt som cellefrit Agensmateriale (*Rous & Murphy* (130)).

Det er hidtil ikke lykkedes hos Høns at fremkalde en aktiv eller passiv Immunisering overfor agensholdige Tumorceller (*Berger* (13), *Fränkel* (54), *Rous & Murphy* (130), *Teutschländer* (149)).

Det rene cellefrie Agens er det derimod paa forskellig Maade lykkedes at neutralisere.

Ved gentagen Podning med Sarkommateriale er der hos Gæs (*Rous, Robertson & Oliver* (133)), hos Kaniner (*Yoshikawa* (156)), Kaniner og Ænder (*Mueller* (98)), Ænder og Geder (*Gye & Purdy* (74)) fremkaldt Udvikling af agensneutraliserende Stoffer. I disse Forsøg drejer det sig vistnok hovedsageligt om Fremstilling af Antistoffer mod artsfremmede Proteiner.

Af anden Natur er det af *Carrel* (22) paaviste Forhold, at Serum fra absolut resistente Dyr er i Stand til at neutralisere Agens in vitro.

Det er bl. a. under de førømtalte Forsøg paa at renfremstille Agens fra flere Sider vist, at der i Tumorer (Filtrater og Ekstrakter) findes Stoffer, som er i Stand til at hæmme det virksomme Agens' Virkning (*Murphy, Sturm & Medarbejdere* (102—104), *Sittenfield, Johnson & Jobling* (141—143)). I særlig Grad er saadanne »Hæmstoffer« tilstede i Ekstrakter og Filtrater fra langsomt voksende Tumorer, hvor de ligefrem kan dække det virksomme Agens og gøre Materialet uvirksomt. Ved Adsorption (til Aluminiumhydroxyd) kan den hæmmende Substans fjernes, hvorved Materialet atter bliver anslagsdygtigt.

Hæmmende Faktorer er ligeledes paavist i Serum af tumorbærende Høns, specielt hos Dyr med langsomt voksende Tumorer (*Andrewes* (2, 3, 6), *Mottram* (96), *Sittenfield, Johnson & Jobling* (141)) og

skal ogsaa — omend i mindre Grad — kunne findes i Serum fra normale Dyr (*Fischer* (53), *Sittenfield, Johnson & Jobling* (142)).

Som et Led i en Række serologiske Undersøgelser over Agensneutralisationsmuligheder har *Andrewes* (6) iagttaget, at Serum fra en Høne med et langsomtvoksende Sarkom ikke blot kan udfolde en hæmmende Virkning overfor det Agens, som betinger den Sarkomtype, vedkommende Dyr er angrebet af, men ogsaa er i Stand til at hæmme Agens for en Række andre nærbeslægtede Sarkomtyper. Kun det Agens, som betinger det maligne *Fujinami*-Sarkom, synes i denne Henseende at forholde sig afvigende.

Andrewes (5) har endvidere paavist, at der ved Indpodning af Hønsesarkom paa Fasaner udvikles agensneutraliserende Faktorer i Fasanernes Blod.

Der er endnu ikke opnaaet Enighed om, hvorvidt de forskellige neutraliserende Stoffer (Hæmstoffer), der hidtil er paaviste i Tumorer og i Serum, er identiske; ejheller om de skal opfattes som immunbiologiske Reaktioner.

— — —

Som det fremgaar af det i Kapitel I og II fremstillede, frembyder Hønsleukoserne og Hønsesarkomerne en Række indbyrdes Berøringspunkter, og især viser de to virksomme Agentia en saa paafaldende indbyrdes Overensstemmelse, at de to Sygdomme med Foje kan betragtes som Udtryk for nærbeslægtede, analoge patologiske Processer. Undersøgelserne i de rene Stammer har dog ikke formaaet at skabe en klar Forestilling om, hvordan denne Analogi skal forstaas.

III. Kapitel.

OVERFØRBAR LEUKOSE-SARKOMKOMBINATION.

Andres Undersøgelser.

I Aaret 1933 er der fra 3 forskellige, af hinanden uafhængige Sider fremkommet Meddelelse om Stammer, hvori der Side om Side optræder saavel leukotiske som sarkomatøse Forandringer.

Den første Meddelelse hidrører fra *Oberling & Guérin* (109).

En Høne var blevet podet med *Roussarkomvæv*, der havde været opbevaret i Glycerin i 2 Maaneder (Observation 2). Da Dyret ca. 4½ Maaned efter Podningen døde, fandtes ved Sektionen foruden erythroblastotiske Organforandringer en lille Sarkomknude i Mensenteriet. Vævstykker fra denne Sarkomknude blev podet intramuskulært paa to Dyr; et af disse viste 50 Dage senere erythroblastotiske Blodforandringer (ingen Organforandringer) tilligemed en Sarkomknude i Pectoralmusklen, der var i Færd med at regredierte.

Hos en Høne (Observation 4), der var blevet podet med Filtrat fra et *Murray-Begg-Endotheliom* og som døde 7½ Maaned efter Podningen, paaviste *Oberling & Guérin* en malign Levertumor, som blev viderepodet paa 2 Dyr. Et af disse Dyr døde 6 Maaneder senere og frembød da foruden leukotiske Organforandringer en retrorenal myeloid Tumor (tumeur rétro-rénale myelomateuse). Mens det ikke lykkedes at transplantere denne Tumor, viste Leukosen sig overførbart og dannede Grundlaget for Forfatterens Leukosestamme (overvejende Erythroblastoser). I denne Leukosestamme, der blev videreført med frisk leukotisk Materiale, forsøgte Forfatterne forgæves at fremkalde tumoragtige Forandringer ved at forbehandle Forsøgsdyrene med Kiselgur, Fostervæv og Thorotrast. De forsøgte derpaa at svække (modificere) Leukoseagens ved i længere Tid (6—47 Dage) at opbevare det

leukotiske Materiale i Glycerin i Fryseskab. Blandt de Dyr, der var blevet podet med saadant »svækket«¹ Materiale forekom foruden de sædvanlige akute Leukoser en Del langsommere forløbende Tilfælde, hos hvilke der ved Siden af leukotiske Forandringer iagttoges svulstagtige Processer i Organerne. Disse bestod i smaa Infiltrater af kompakte, endotheliomagtige Vævselementer. I Leveren blev de samme Elementer opfattet som Hæmocytoblaster; de var her i Form af en fin Bræmme lejret extravaskulært direkte op ad Leverbjælkerne. Forfatterne ansaa dem for at være af reticuloendothelial Oprindelse.

Der blev nu foretaget intramuskulær Podning med opbevaret glyceriniseret, leukotisk Materiale (Blod, Knoglemarv, Milt) fra saadanne Dyr med tumoragtige Organforandringer. Hos ca. en Trediedel af de podede Dyr fremkom ingen Anslag, hos Resten fremkom enten ren Erythroblastose eller Erythroblastose tilligemed Sarkomudvikling paa Podestedet. Nogle af Erythroblastoserne i begge disse Grupper helbredtes spontant; Sarkomerne (Fibrosarkomer) opnaaede almindeligvis kun ringe Størrelse, da Dyrene døde ret hurtigt af Leukosen. Et Dyr, hvis erythroblastotiske Blodforandringer svandt spontant, døde 3 Maaneder efter Podningen og viste da et stort Pectoralsarkom samt multipel visceral Svulstudsæd. Hidtil synes en Videreføring af Sarkomet som saadant ikke at være lykkedes i denne Stamme; derimod er det flere Gange iagttaget, at Sarkomtransplantation har paaført det podede Dyr Leukose.

Hvad Ætiologien angaar, mener *Oberling & Guérin*, at de leukotiske og tumoragtige Processer i deres Stamme betinges af et og samme Agens, som ved en Modifikation (»mutation de virus«²) er blevet i Stand til at paavirke saavel hæmatopoietiske Vævsceller som »fixe«³ mesenchymale Celler. De paaviser, at denne Modifikation ikke kan skyldes Glycerinpaavirkning alene; i hvert Fald har det hidtil ikke været muligt ved glyceriniseret leukotisk Materiale fra 4 andre Leukosestammer at fremkalde svulstagtige Forandringer.

Hos to af Forsøgsdyrene er der efter Podningen fremkommet svulstagtige Forandringer af carcinomatøs Natur. Hos det ene Dyr fandtes foruden et Pectoralsarkom tæt under Huden en Epiteltyste i carcinomatøs Transformation (Stiklæsion?). Hos det andet Dyr fandtes en mandelstor Brystsvulst, som dels bestod af Sarkomvæv, dels af spinocellulært Carcinomvæv. *Oberling & Guérin*

mener, at disse carcinomatøse Processer maa anses for at være betinget af det samme Agens, der fremkalder de leukotiske og sarkomatøse Forandringer. Denne Anskuelse kræver Bekræftelse ved et større Bevismateriale og maa foreløbig betragtes som i højeste Grad hypotetisk.

Den anden Meddelelse om Kombination af Leukose og Tumordannelse indenfor en og samme Stamme hidrører fra *Furth* (69). I denne Stamme forekommer to forskellige Leukoseformer: *Lymphomatosis* og *Myelocytomatosis*. Lymphomatosen (lymfatisk Leukose) kan vise leukæmisk eller aleukæmisk Blodbillede; den kan endvidere optræde med eller uden svulstagtige Infiltrater i Organerne. Myelocytomatosen (myelocytær Leukose) optræder ligeledes enten med eller uden leukæmisk Blodbillede. Foruden de leukotiske Forandringer findes hos en Del af Dyrene indenfor begge Kategorier i Organerne Infiltrater af endotheliomagtig Karakter. Alle disse patologiske Processer kan fremkaldes med cellefrit Materiale, og maa efter *Furth*' Opfattelse betragtes som foraarsaget af et og samme Agens.

For Leukoseforskningen frembyder denne Stamme flere interessante Ejendommeligheder. Set fra det foreliggende Arbejdes Synspunkt leveres der et yderligere Bevis for den nære Sammenknytning mellem Leukose og Sarkom (Endotheliom), ligesom der ogsaa her synes at være Tale om eet »pluripotent« Agens som Aarsag til forskelligartede patologiske Processer. Men dernæst foreligger der første Gang i Honselukoseforskningen en Stamme med lymfatiske Leukosetilfælde, der er overførbare. I *Furth*' Arbejde er de kliniske og patologiske Forandringer kun kort berørt; der loves en senere Artikel, hvori disse vil blive gjort til Genstand for nærmere Omtale. Paa Forhaand vilde man være tilbøjelig til at tvivle paa, om de lymfatiske Nydannelser i *Furth*' Stamme er af samme Natur som de spontant optrædende lymfatiske Leukoser, idet det dog bør anføres, at det netop er *Furth*, der oprindeligt har leveret det største Undersøgelsesmateriale til Underbyggelsen af Paastanden om, at den lymfatiske Leukose ikke var overførbar.

Hvordan den lymfatiske Leukoses Forhold til de andre Leukoseformer herefter skal opfattes, er det svært at udtale sig om. Overfor Fænomenet i *Furth*' Stamme staar de talrige spontane lymfatiske Leukosetilfælde, som uden Held er forsøgt videreført. I hvert Fald

bor *Furth*' Resultater give Anledning til at tage saadanne Overføringsforsøg op paany, og endvidere bevirke, at den lymfatiske Leukoseforms Særstilling opretholdes mindre kategorisk.

Dernæst gør *Furth* i Meddelelsen om sin Kombinationsstamme opmærksom paa et andet Forhold, som ikke er uden Interesse. Hos en Del af de podede Dyr optræder der Lammelse af Vingerne eller Benene, der er betinget af lymfatiske(?) Infiltrater i Nervesystemet, Forandringer, som *Furth* sammenligner med de tilsvarende Symptomer ved en anden Honsesygdom: *Neurolymphomatosis Gallinarum*.

Denne Sygdom, der er blevet gjort til Genstand for grundig Undersøgelse af *Pappenheimer*, *Dunn* og *Cone* (110, 111), viser sig klinisk ved Optræden af asymmetriske Lammelser. Disse foraarsages af Lymfocytinfiltrationer i det centrale og perifere Nervesystem, der kan være af betændelsesagtig Karakter, men ogsaa kan ligne neoplastiske Processer (Lymfomer, Lymfosarkomer). I et Faatal af Tilfældene er saadanne Infiltrater ogsaa paavist i Nyre og Lever, men almindeligvis er de patologiske Forandringer begrænset til Nervesystemet. Blodforandringer findes ikke. Sygdommen er overførbar og skyldes efter *Pappenheimer*, *Dunn* & *Cone* et ultravisibelt filtrerbart Virus, en Anskuelse, som ogsaa *Seifried* (139) slutter sig til. *Biely*, *Palmer* & *Asmundson* (14) mener at have sandsynliggjort, at Infiltraterne i Nervesystemet og i de parenchymatose Organer skyldes et og samme Virus.

Paa Grundlag af det patologisk-anatomiske Billede har man søgt at analogisere Neurolymfomatosen med den lymfatiske Honsleukose. I deres histologiske Forandringer frembyder de to Honsesygdomme dog saa mange Forskelligheder, at Analogien vanskeligt lader sig opretholde. *Doyle* (28) mener da ogsaa, at de er væsensforskellige; han betragter Neurolymfomatosen som en ren Infektionssygdom, mens han henregner de lymfatiske Leukoser til Svulsterne. Hvorvidt *Furth*' lagttagelser paany kan nærme de to Sygdomme til hinanden, er det iorelobig umuligt at udtale sig om, da *Furth*' Resultater er gengivet i resumerende Form og de patologiske Forandringer ikke er nærmere beskrevet.

Om de første Passager af den tredje Stamme (Forfatterens) med Leukose-Sarkomkombination, der danner Grundlaget for det nær-

værende Arbejde, er der i 1933 givet en første Meddelelse (122). Den ligner paa mange Punkter *Oberling & Guérin's* Stamme, og indeholder som den erythroblastotiske Tilfælde og Sarkomtilfælde, der kan optræde isoleret og kombineret.

Kort resumeret drejer det sig om Erythroblastoser, hvor Blod ved intravenøs Videreføring atter fremkalder erythroblastotiske Tilfælde, mens det samme Blod ved intramuskulær Injektion forårsager transplantable Fibrosarkomer paa Podestedet, enten alene eller kombineret med erythroblastotiske Blod- og Organforandringer.

Denne Stamme adskiller sig fra de franske Forfatters Stamme hovedsagelig derved, at alle Forandringer er fremkaldt ved frisk upaavirket Materiale, samt derved, at de fremkaldte Sarkomer kan videreføres som saadanne ved Transplantation paa sunde Dyr. Fra *Furth's* Stamme adskiller den sig dels ved, at Leukosen er af erythroblastotisk Natur, dels ved at Tumor kan optræde isoleret og som saadan kan transplanteres videre.

De tre forskellige Leukose-Sarkomstammer repræsenterer et heldigt Udvalg af Kombinationsmuligheder. De viser, at alle 3 Hønsleukoseformer — Erythroblastose, Myelose og Lymfomatose — kan optræde i nær Tilknytning til svulstagtige Processer, og paa den anden Side udgør de iagttagne Svulstformer — Fibrosarkomer og Endotheliomer — netop den Gruppe af Hønsetumorer, som frembyder en Række Lighedspunkter med Hønsleukoserne.

Egne Undersøgelser.

Materiale og Teknik.

Som Forsøgsdyr er hovedsageligt anvendt Kyllinger; forskellige Racer (hvide Italienere, Rhode Island Red, lys Sussex, Krydsninger af Rhode Island Red og lys Sussex) er benyttet. Dyrenes Alder paa det Tidspunkt, da Podning er foretaget, har været ca. 1½—3 Maaneder. Da det, særlig om Vinteren, kan være ret vanskeligt at fremskaffe egnede Forsøgsdyr, er det sket, at Dyrene i Podningsøjeblikket har været saavel yngre (3—6 Uger) som ældre (4—5 Mdr.). Voksne Høns er anvendt i ringe Grad, almindeligvis kun til Sammenligningsforsøg angaaende unge og voksne Dyrs Modtagelighed og til specielle Forsøg (f. Eks. naar større Blodmængder ønskedes). Der er ikke taget Hensyn til Dyrenes Køn.

Kyllingerne har levet i et opvarmet Kælderrum, anbragt i Træbaase (ialt 7),

der alt efter Dyrenes Størrelse kan rumme 10—50 Dyr. I Baase, hvor der fandtes Kyllinger under 1 Maaned, har der til yderligere Opvarmning været anbragt en »Kyllingemoder«. Om Sommeren er en Del ældre Kyllinger (over 4 Maaneder) blevet installeret i Hønehuse med Løbegaard i fri Luft. Voksne Høns har til Stadighed levet i saadanne Hønehuse, hvor der alt efter Dyrenes Størrelse har kunnet gaa 20—30 Dyr.

Kyllingerne er fodret med Patentkyllingefoder (fra Fabriken »Karens Minde«), de har desuden mindst 3 Gange om Ugen faaet et Tillæg af Kærnemælk og Levertran.

Ældre Kyllinger og voksne Høns er fodret med almindeligt Hønefoder, samt Grøntsager (Roer) og Køkkenaffald.

Blandt Kyllingerne, især naar Bestanden væsentligt udgjordes af ganske unge Kyllinger, er der gentagne Gange optraadt interkurrente Tarminfektioner, deriblandt Epidemier af »hvid Diarrhoe«. Den paagældende »Kyllingegaard« er da øjeblikkeligt blevet rømmet og desinficeret med Lysol; Dyrebestanden i den angrebne Kyllingegaard er saavidt muligt blevet dræbt; enkelte værdifulde Forsøgsdyr er evt. anbragt i Isolationsbure. Ved denne Fremgangsmaade er det lykkedes at begrænse de optrædende Epidemier og undgaa Smitte af den øvrige Dyrebestand.

Overføring til sunde Dyr er foretaget med Blod (resp. Blodbestanddele) og med Svulstvæv fra syge Dyr.

Blodet (Citratblod) er saavidt muligt taget fra levende syge Dyr ved Venepunktur; i andre Tilfælde har det været nødvendigt at dræbe Dyret med Æther og under Narkosen tage Blodet ved Hjerterpunktur. Ikke sjældent er Kadaverblod (Hjerterblod) fra nylig døde Dyr benyttet. Videreføring med Blod er dels foretaget intravenøst dels intramuskulært. Den intravenøse Injektion er almindeligvis foretaget i en Overarmsvene tæt ved Albueledet, i enkelte Tilfælde er Halsvenerne benyttet. Intramuskulær Podning er hyppigst foretaget i Pectoralmusklerne. Den injicerede Mængde Blod har varieret fra 0,2 cm³ til 1 cm³.

Vævstransplantation er foretaget i Pectoralmusklerne med smaa Stykker Svulstvæv, der var blevet fjernet sterilt fra levende narkotiserede Dyr eller dræbte Dyr.

Det benyttede Instrumentarium er altid steriliseret før Brugen, enten ved Kogning (Recordsprøjter og Kanyler) eller ved Autoklaving (Transplantationsinstrumentar).

Hos alle Forsøgsdyr er der gjort Blodundersøgelser i Form af Blodudstrygningspræparater; men da der almindeligvis har været mellem 200 og 400 Dyr i Forsøg paa een Gang, har det været umuligt at gennemføre fuldstændige Blodundersøgelser, ligesom der maatte »individualiseres« med Hensyn til Tidspunkt og Hyppighed af Blodundersøgelserne.

Den routinemæssige Blodundersøgelse (Udstrygningspræparat) er foretaget hver 10. resp. 14. Dag; ved de akute hurtigforløbende Leukoser hver 4.—6. Dag,

naar ikke hyppigere Undersøgelse var nødvendig. I længere Perioder er der hos alle Dyr, der maatte antages at leve mere end 3—4 Uger, tillige maalt Hæmoglobinprocent (Sahli) ved hver Blodundersøgelse. I enkelte Forsøgsrækker er en fuldstændig Blodundersøgelse blevet regelmæssig gennemført, iøvrigt er en saadan kun foretaget, naar Blodbilledet viste Forandringer af særlig Interesse.

Blod til hæmatologisk Undersøgelse er hos Kyllinger taget ved Punktur af en Vene (f. Eks. Albueled), hos voksne Dyr ved Indklip i Kammen. Blodudstrygningen er foretaget paa Objektglas; Præparaterne er efter Lufttørring farvet med en modificeret *Leishman*farvning. Denne udføres paa følgende Maade: Fixering med ufortyndet *Leishman*-Farvevædske i 6 Minutter — Paahældning af det samme Rumfang destilleret Vand — Blanding af de to Vædske (f. Eks. med Pipette), og Farvning med den fortyndede Farvevædske i 6 Minutter, hvorefter Præparatet afskylles gentagne Gange med den fortyndede Farvevædske og aftrykkes med Filtrepapir.

For Høneblodspræparaters Vedkommende bør denne Modifikation, der er angivet af *Engelbreth-Holm* (47), foretrækkes frem for den sædvanlige *Leishman*farvning. I enkelte Tilfælde er anvendt Farvning a. m. *May-Grünwald-Giemsa* paa sædvanlig Vis. Hæmoglobinprocenten er maalt med *Sahli-Leitz-Apparat*; det samme Apparat er benyttet til samtlige Maalinger.

Tælling af Blodlegemer er foretaget i *Toisson's* Vædske *), der muliggør Tælling af saavel røde som hvide Blodlegemer.

Fortyndingen har almindeligvis været 1 : 200. De kærneholdige røde Blodlegemer skelnes let fra de distinkt blaafarvede hvide Blodlegemer. Thrombocyterne kan i Begyndelsen forveksles baade med røde Blodlegemer og Lymfocytter; med lidt Routine er denne Fejlkilde dog let at overvinde. Til Bestemmelse af de hvide Blodlegemers Antal er denne Metode, baade hvad Tid og Nøjagtighed angaar, langt at foretrække fremfor den gamle indirekte Tællemetode (*Klieneberger & Carl* (81), *Ellermann* (34)), som efter Beregning af Totalcelletallet bestemmer de hvide Blodlegemers Antal ved at differentialtælle 3000 Celler i Tørpræparat. Kun naar man har med et leukotisk erythroblastotisk Blod at gøre, kan man være henvist til den besværlige indirekte Metode, da det ved Tælling i Tællekammer i *Toisson's* Vædske er vanskeligt at skelne Erythrogonier fra de hvide Blodlegemer.

Ved Differentialtælling af de hvide Blodlegemer i Tørpræparat er der talt mindst 200 Celler.

*) *Toisson's* Vædske bestaar af:

Glycerin	45 cm ³ .
Natriumsulfat	12 gr.
Natriumklorid	1,5 gr.
Methylviolet	0,075 gr.
Destill. Vand	240 cm ³ .

Hos Dyr med Tumordannelse er der tillige med Blodundersøgelsen foretaget Palpation resp. Maaling af Svulsten.

Sektionen af døde Dyr er blevet udført saa hurtigt efter Døden som muligt, almindeligvis indenfor de første 12 Timer efter Dødens Indtræden. I de enkelte Tilfælde, hvor Sektionen har maattet udskydes til et endnu senere Tidspunkt, har Kadaverne været opbevaret i Fryserum.

Sektionen er foretaget efter den af *Ellermann* angivne Metode, efter at hele Dyret først er blevet vejlet. Bughulen aabnes ved et Klip med en Saks nedenfor Brystbenets Spids; med Saksen »omskriver« man Brystbenet, idet Ribbenene paa begge Sider gennemskæres. Brystbenet klappes op, hvorefter Abdominalorganerne uden Vanskelighed kan udtages. Tilstedeværelse af Svulstdannelse i Pectoralmuskulaturen kan naturligvis kræve en Modifikation af Sektionsteknikken. Hos alle Dyr er der foretaget nærmere Undersøgelse af Lever, Milt, Nyre og Knoglemarv (Tibia). For de 3 førstnævnte Organers Vedkommende er der bestemt Vægt, Farve, Form og Konsistens. De øvrige Organer er undersøgt ved Inspektion og kun udtaget in toto, naar særlige patologiske Forandringer krævede det (Lunge, Ovarie m.m.). Hjernen er kun blevet undersøgt i enkelte specielle Tilfælde.

Hos alle Dyr, hvor der klinisk (spec. hæmatologisk) eller ved Sektion er paavist patologiske Forandringer, er der foretaget histologisk Organundersøgelse. Undtaget herfra er en Del Tilfælde af akut forløbende Erythroblastoser, som kun repræsenterer Materiale til Vedligeholdelse af Stammen, og hvor man igennem flere Passager havde sikret sig, at de patologiske Forandringer udelukkende var af erythroblastotisk Natur. Hos Dyr, som ved Sektion viste tydelige Tegn paa Infektion (Hyperæmi, Exsudat i Peritonæalhulen), og som hverken klinisk eller ved Sektion havde frembudt andre paaviselige patologiske Forandringer, er der ikke foretaget histologisk Undersøgelse. Det samme gælder Dyr, som efter Podning aldrig havde vist Tegn til »Anslag«, og som efter længere Observationstid dræbtes paa Grund af paagældende Forsøgs Afslutning.

Til Fixering af det histologiske Materiale er almindeligvis anvendt *Zenker's* Vædske med 10 % Sol. Formaldehyd. Efter Udvanding er Vævsskiverne afvandet i stigende Koncentrationer Alkohol, klarer i Xylol og endelig indlejret i Paraffin. (Paraffinen indeholder 5 % gult Vox, da det derved bliver lettere at skære tynde Snit).

Ved Skæringen af Snittene er det tilstræbt at faa tynde Snit (4–6 μ). Snittene er opklæbet paa Objektglas, der er forbehandlet med *Mayer's* Glycerin-Albuminblanding. Efter Afparaffinering er Sublimaten fjernet i Jodkaliumalkohol.

Alle Snit er farvet med Hæmatoxylin (*Mayer*) og Picroeosin (*V. Jensen* (79)). I enkelte Tilfælde er der desuden foretaget Farvning med *Ellermann's* Granularfarvemethode (35) med den af *Petri* (116) foreslaede Modifikation (Anvendelse af 20° varmt Vand efter Eosinfarvningen i Stedet for 45° varmt Vand).

Oversigt over den kombinerede Stamme.

Forfatterens Stamme med Leukose-Sarkomkombination er udgaaet fra en Hane (K. 701), hos hvilken der foruden myeloid Leukose blev paavist en dueægstor Sarkomknude i venstre Tibia.

Dette Dyr var ialt blevet podet to Gange. I 2 Ugers-Alderen var den blevet inokuleret med anæmisk-erythroblastotisk Materiale. 3 Maaneder senere blev der foretaget intravenøs Injektion af Organemulsion fra et Dyr (S. 30), der selv var blevet podet med Organmateriale fra en experimentel Tjæroleukose (*Thomsen & Engelbreth-Holm* (151)), og ved Sektionen havde frembudt stærkt forstørrede Organer, der makroskopisk ganske lignede leukotiske. Imidlertid lykkedes det ikke ved den histologiske Undersøgelse af disse Organer (S. 30) at paavise leukotiske Forandringer, saaledes at der ikke kan tillægges den ved de makroskopiske Organfund foranledigede Viderepodning af S. 30-Materiale paa Dyret K. 701 nogen sikker Betydning som Leukoseoverføring. Hvordan de makroskopiske Organforandringer hos Dyret S. 30 skal forklares, samt hvilken Rolle den tidligere Injektion af anæmisk-erythroblastotisk Materiale kan have spillet med Hensyn til de patologiske Forandringer, der senere fremkom hos Dyret K. 701, derom kan der ikke siges noget sikkert. Muligheden for en Medvirken af de nævnte Podninger kan vel ikke afvises, dog er jeg mest tilbøjelig til at anse de patologiske Fund hos Dyret K. 701 for at være af spontan Natur.

Ca. 3 Maaneder efter den sidste Podning fandtes i Blodet en myeloid Leukose af overvejende myelocytær Form. (Se Fig. 3). Samtidig bemærkedes det, at venstre Tibia var Sæde for en dueægstor Tumor af fast Konsistens.

Blodundersøgelsen gav følgende Resultat:

Hæmoglobin (Sahli)	48 %
Antal røde Blodleg.	2.170.000 pr. mm ³ .
Antal hvide Blodleg.	116.000 pr. mm ³ .

Differentialtælling af de hvide Blodlegemer:

Myeloblaster	6 %
Promyelocyter	8,7 %
Myelocyter	17,3 %
Metamyelocyter	25,7 %
Pseudoeosinofile Leukocyter	17,3 %
Eosinofile Leukocyter	6 %
Basofile Leukocyter	1 %
Lymfocyter	12 %
Ugranulerede Celler	6 %

I Udstrygningspræparatet taltes paa 300 hvide Blodlegemer 1 Erythrogonie; desuden iagttoges enkelte umodne røde Blodlegemer.

Saavel paa venstre Tibia som paa højre Femur fandtes palpable tumoragtige Intumescenser. Da Dyret var ret medtaget og kun vanskeligt kunde støtte paa Benene, blev det dræbt 30. Aug. 1932.

Sektionsfundene var følgende:

Hvid Italienerhane, 7 Maaneder gammel, mager, Dyrets Vægt 700 gr. *Leveren* er temmelig stor, af rødbrun Farve uden tydelig Tegning; Vægten er 46 gr; paa Overfladen og Snitfladen findes flere hvidlige, faste, op til hasselnødkærnestore Infiltrater. *Milten* er mørkviolet med follikulær Tegning, vejer 2 gr, indeholder ingen Infiltrater. *Nyrerne* er oversaaet med talrige, tætstillede, faste, hvide Infiltrater, som er fra hirsekorn- til ærtstore. Nyrerne vejer hver ca. 9 gr. *Knoglemarven* (Tibia, Femur, Sternum, Costæ o. s. v.) er overalt gennemdraget af bjælkeformede, hvide, grynede Infiltrater, som delvis indeholder Knoglevæv, og som danner et uregelmæssigt Netværk, i hvis Masker der findes rødtligt flydende Væv.

Svulsten i venstre Tibia, der opfattes som Primærtumor, er tenformet, dueægstor og af fast Konsistens. Snitfladen viser hvidgraa sarkomatøs Struktur med flere smaa rødlige nekrotiske Foci. Tumor har gennemvokset Knoglen og grebet over paa Marven; Knoglen er stedvis destrueret og frakturerer let. I Bløddelene omkring højre Femur findes en valnødstor Knude af samme makroskopiske Struktur. Paa Indersiden af Brystbenet, Ribbenene og Bækkenknoglerne findes tumoragtige hvide Masser, som dels er af fast dels af blød Konsistens.

Den *mikroskopiske Organundersøgelse* viser i *Leveren* voldsom myeloid Infiltration, som overvejende bestaar af Myelocyter og som i store Partier fuldstændig fortrænger det oprindelige Levervæv. Desuden findes i *Leveren* mere circumskripte myeloide Infiltrater, som danner *Myelocytomer*. Forandringer af sarkomatøs Natur er ikke iagttaget i *Leveren*.

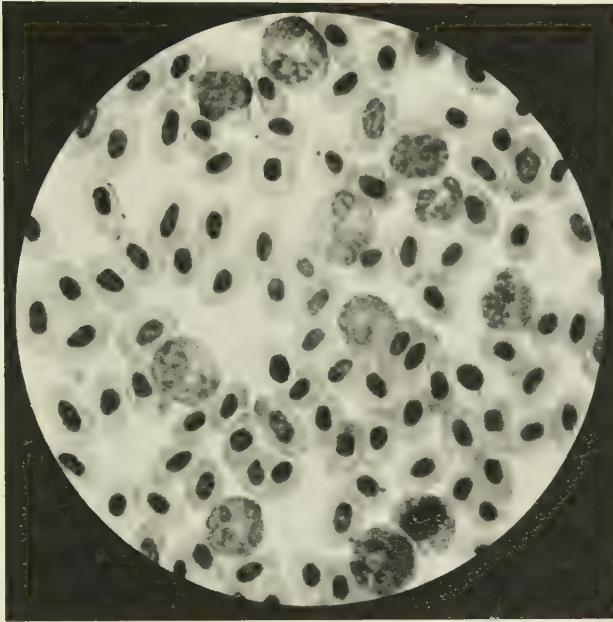
Nyrerne er gennemsaaet af myeloide Infiltrater (Fig. 4); i *Miltpulpa* ses talrige myeloide Celler, men ingen egentlige Infiltrater. I *Lungen* ses flere smaa myeloide Infiltrater samt et circumskript Myelocytom.

Knoglemarven er Sæde for en intensiv myelocytær Hyperplasi.

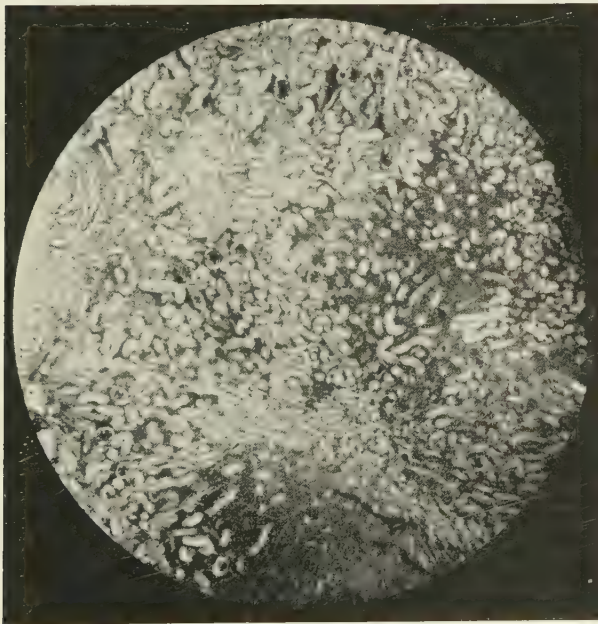
Saavel *Tibia-* som *Femursvulsten* udgøres af Tencellesarkomer (Fig. 5), som indeholder Partier med talrige Rundceller og stedvis enkelte Kæmpeceller. Spredt i Svulstparenchymet ses isolerede Leukocyter og Myelocyter; der findes derimod ingen myeloide Infiltrater eller circumskript Myelocytomdannelse.

Hanen K 701 frembyder saaledes en Kombination af myeloid Leukose og Sarkom.

Leukosen er af overvejende myelocytær Form og har i Organerne fremkaldt Dannelsen af myeloide Infiltrater og circumskripte Myelocytomer. I Blødet findes tillige enkelte Erythrogonier, hvorimod der ikke er paavist Organforandringer af erythroblastotisk Natur.



*Fig. 3. Myloid (myelocytæ) Leukose i Blodet. K. 701.
(Forst. ca. 800 Gange.)*



*Fig. 4. Myeloide Infiltrater i Nyren. K. 701.
(Forst. ca. 33 Gange.)*

Sarkomdannelsen repræsenteres ved to Tencellesarkomer, af hvilke det ene har destrueret Knoglen (venstre Tibia) og har grebet over paa Marven. Man kan næppe helt se bort fra, at Sarkomets Overgriben paa Marvhulen kan have haft Betydning for Leukoseudviklingen. Dog forekommer det mig urimeligt udelukkende at betragte Leukosen

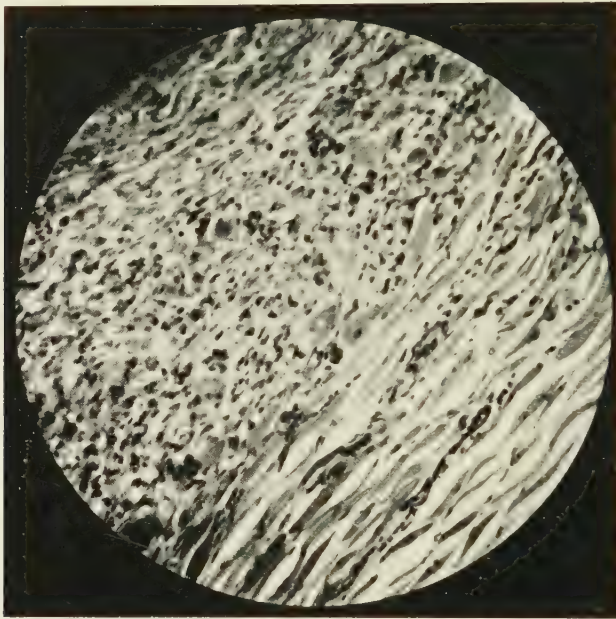


Fig. 5. Sarkom. K. 701. (Forst. ca. 200 Gange.)

som en sekundær Marvreaktion, fremkaldt af Sarkomets Fremtrængen til Marven.

Mere rimeligt forekommer det mig at opfatte de to Slags Forandringer som sideordnede patologiske Processer, ja maaske er de kun at betragte som to forskellige mesenchymale Vævssystemers forskellige Reaktion overfor en og samme Noxe. De i dette Arbejde senere anførte Erfaringer synes i hvert Fald at retfærdiggøre denne hypotetiske Opfattelse, selvom man — saafremt man er tilbøjelig til at opfatte de hos Dyret K. 701 forefundne patologiske Forandringer som værende af spontan Oprindelse — ikke kan have nogen Mening om denne Noxes nærmere Natur.

Umiddelbart efter Hanen K. 701' Død foretoges saavel intravenøs Videreføring af Blod som intramuskulær Transplantation af Sarkomvæv paa sunde Kyllinger. Ved Videreføringen viste sig baade den leukotiske og den sarkomatøse Proces som overførbare, Leukosen som Erythroblastose, Svulsten fortsat som Fibrosarkom.

Tilfældene i Stammens første 2 Passager syntes at tyde paa, at den leukotiske og den sarkomatøse Proces kunde adskilles og videreføres hver for sig. Men allerede fra 3. Passage viste det sig, at der bestod en saa intim Sammenhæng mellem de to patologiske Processer, at de ikke fortsat kunde holdes adskilt. Blandt de erythroblastotiske Tilfælde iagttoges nemlig Tilblanding af svulstagtige Forandringer, og hos Sarkomtilfældene konstateredes erythroblastotiske Blodforandringer (sml. Tavlen over Stammens første 7 Passager. Fig. 6). Der optraadte med andre Ord en Række Tilfælde, hvor de patologiske Forandringer bestod i en *Kombination af Leukose og Sarkom*. Den nære Sammenknytning mellem Leukose og Sarkom gav sig endvidere Udtryk i det bemærkelsesværdige Forhold, at medens den intravenøse Videreføring med erythroblastotisk Blod paany fremkaldte Erythroblastosetilfælde, saa opstod efter intramuskulær Injektion af det samme Materiale Sarkomer paa Podestedet, oftest ledsaget af erythroblastotiske Blod- og Organforandringer.

De forskellige Overføringsforsøg inden for Stammen, der indtil Januar 1934 er fortsat igennem 34 Passager, har tilfulde bekræftet det Forhold, at den leukotiske og den sarkomatøse Proces dels kan optræde alene dels blandet. De forskellige patologiske Billeder, som — delvis vilkaarligt — kan fremkaldes i denne Stamme, lader sig mest overskueligt inddele i følgende 3 Hovedgrupper:

1) *Ublandet erythroblastotiske Tilfælde.*

De patologiske Forandringer har udelukkende erythroblastotisk Karakter. Leukosen kan optræde som akut Erythroblastose eller som erythroblastotisk Anæmi. Hvad Sygdomsbillede og patologiske Fund angaar, viser disse Tilfælde fuld Overensstemmelse med de fra rene Leukosestammer kendte Erythroblastosetilfælde.

2) *Ublandet sarkomatøse Tilfælde.*

De patologiske Forandringer, der udelukkende har svulstagtig

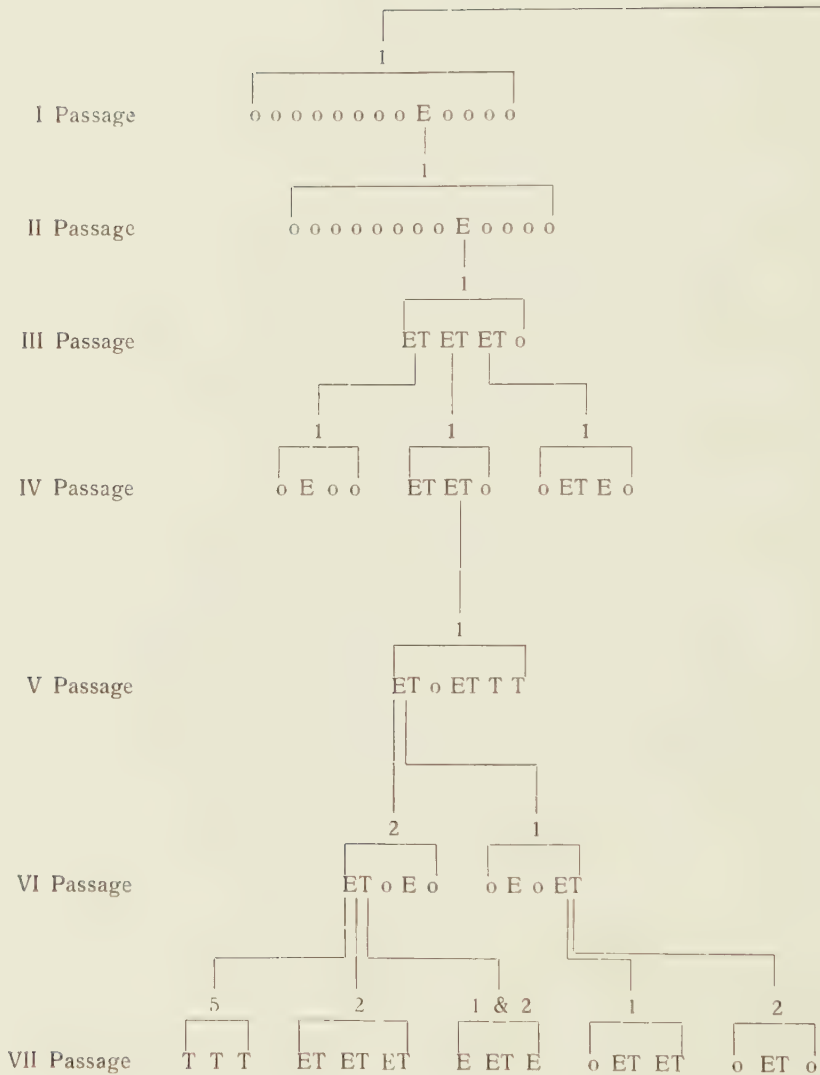
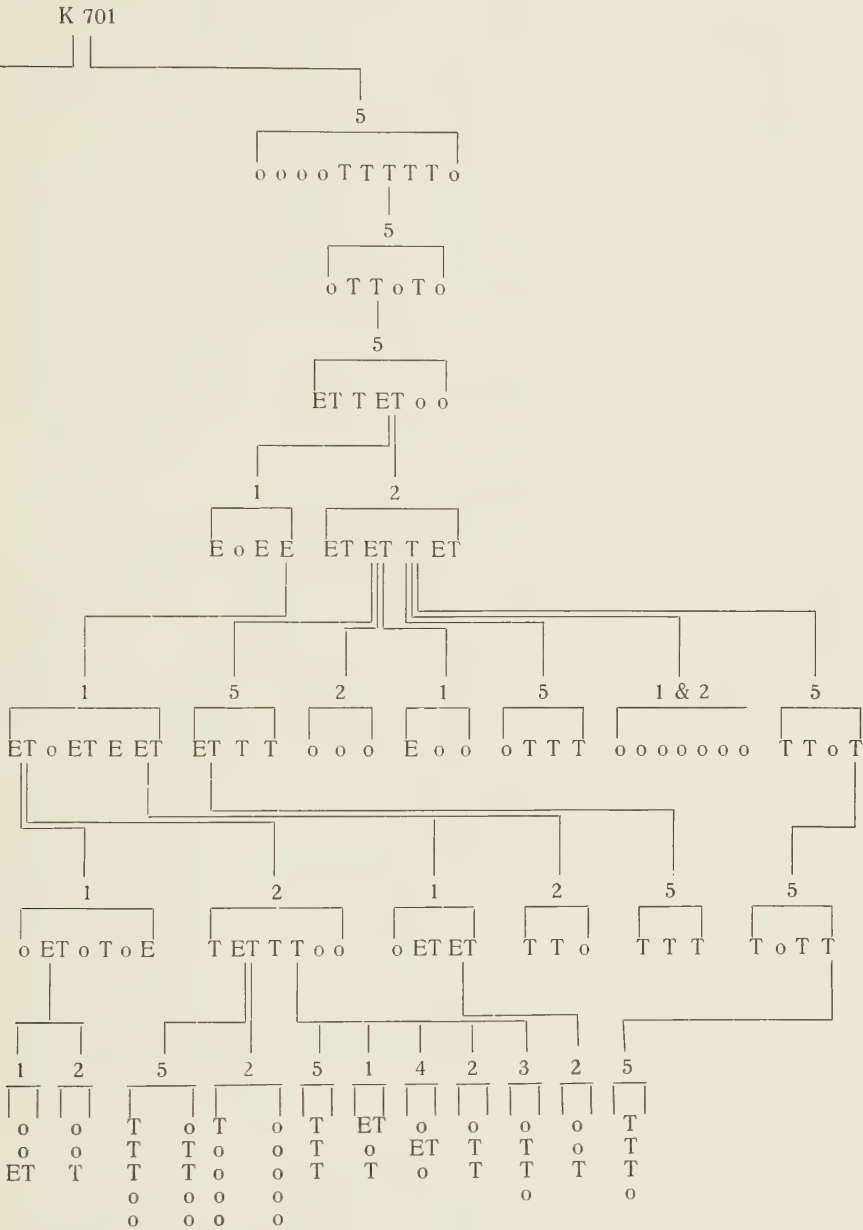


Fig. 6. Stamtbavle over de første 7 Passager af den kombinerede Stamme K. 701.

E: Ublandet Erythroblastose.
 T: Ublandet Sarkom.
 ET: Erythroblastose-Sarkomkombination.



1. intravenøs Blodoverføring.
2. intramuskulær Blodoverføring.
3. intraperitonæal Blodoverføring.

4. intramuskulær Plasmaoverføring.
5. Sarkomtransplantation.

Karakter, kan vise sig som lokaliserede Podningstumorer (efter Transplantation og intramuskulær Blodinjektion) og som multiple Organinfiltrater (efter intravenøs Blodinjektion og sekundær Svulstudsæd). Sygdomsbilledet kan fuldstændig svare til det fra *Roussarkomerne* kendte.

- 3) *De kombinerede Tilfælde* repræsenterer de under 1 og 2 nævnte patologiske Forandringer i forskellige Konstellationer, hvor snart den leukotiske snart den sarkomatose Proces er den dominerende. De kombinerede Tilfældes Karakter afhænger ikke blot af de patologiske Forandringer i det Dyr, fra hvilket Podningsmaterialet stammer, men til en vis Grad ogsaa af Podematerialets Art og Indføringsmaade.

Det er disse kombinerede Tilfælde, som er karakteristiske for denne Stamme. De ublandede Leukose- og Sarkomtilfælde maa — som det senere skal godtgøres — opfattes som extreme Varianter med ensidig Dominans af den ene af de patologiske Processer.

Der er i *Stamme K. 701* ialt anvendt ca. 950 *Forsøgsdyr* (900 Kyllinger samt 50 voksne Høns). Blandt disse er ialt iagttaget 552 *Anslag* (524 hos Kyllinger samt 28 hos voksne Høns). I *Tabel 8* er de forskellige Anslagsformer anført, idet saavel de ublandet erythroblastotiske, de ublandet sarkomatose som de kombinerede Tilfælde er delt i Grupper, som nærmere karakteriserer de patologiske Processers forskellige Konstellation. Endvidere er anført det gennemsnitlige Antal Levedage (fra Podning til Død) for Kyllingers Vedkommende.

Den i *Tabel 8* opstillede Gruppering af de kliniske Sygdomsbilleder er ikke udtømmende. Tilfældene med Kombinationen: Erythroblastose og Podningssarkom omfatter saaledes en Del Tilfælde, som tillige frembyder sarkomatose Organforandringer. Ligeledes er blandt de ublandede Podningssarkomer medregnet Tilfælde, der tillige viser visceral Sarkomdannelse. En saadan sekundær Svulstudsæd er blandt 151 Tilfælde af ublandet Podningssarkom iagttaget 27 Gange. Om den skal opfattes som ved embolisk Udsæd opstaaede Metastaser eller kan skyldes Agensudbredning alene, kan ikke afgøres. Hvad Sygdomsforløbet angaar, er i *Tabel 8* den tidsmæssige Forskel mellem

TABEL 8.

		Antal Anslag blandt Kyllinger	Antal Anslag blandt voksne Høns	Gennem- snitligt Antal Levedage (Kyllin- ger)
<i>Ublandet erythroblast. Tilf.</i>	Leukose	169	18	12 Dage
	Anæmi	17		22 —
<i>Ublandet sarkomat. Tilf.</i>	Lokalis. Podningstumor ...	151	5	c. 60 —
	Sarkomat. Organforandr. ..	30		35 —
<i>Kombineret erythroblast.- sarkomat. Tilf.</i>	Leukose og lokal. Podnings- tumor	35	4	33 —
	Anæmi og lokal. Podnings- tumor	20	1	47 —
	Leukose og sarkomat. Or- ganforandr.	19		28 —
	Anæmi og sarkomat. Or- ganforandr.	83		24 —

de ublandet erythroblastotiske Tilfælde (2 à 3 Uger) og de ublandede Podningssarkomer (ca. 2 Mdr.) iøjnefaldende. For den sidstnævnte Kategoris Vedkommende gør der sig — som den eneste — desuden det Moment gældende, at Beregningen af det gennemsnitlige Antal Levedage er foretaget paa et Udvalg af Tilfældene, idet for det første en Del Dyr er døde af interkurrente Sygdomme paa et Tidspunkt, da Tumor kun havde opnaaet en ringe Størrelse, og idet for det andet en Række Dyr med veludtalte Svulster af pladsmæssige Hensyn er blevet dræbte 6—7 Maaneder efter Podningen.

De forskellige Kategorier af Erythroblastose-Sarkomkombination viser — hvad Antal Levedage angaar — ret god Overensstemmelse indbyrdes, dog viser ogsaa her de Tilfælde, der udvikler en lokaliseret Podningstumor, en Tendens til et noget mere langvarigt Sygdomsforløb.

Da der i *Tabel 8* er medtaget alle Tilfælde af Anslag, uden Hensyn til hvilke Forsøgsrækker de tilhører, kan Tallene ikke benyttes

til Beregning af Stammens Anslagsprocent. At beregne en saadan under eet for hele Stammen er ugørligt eller i hvert Fald misvisende, da ikke blot de forskellige Kategorier af Anslagsformer lader sig overføre i varierende Grad, men ogsaa da Anslagsprocenten kan være afhængig af Podningsmaterialets Art (f. Eks. Blod eller Plasma).

For at danne sig et reelt Billede af Anslagsprocenten hos Kyl-linger, er der blandt de Tilfælde, der kun er videreført som Led i Stammens Opretholdelse, foretaget en Opgørelse, som tager Hensyn til de patologiske Forandringer hos »Donor«, og som endvidere skelner mellem de forskellige Overføringsmetoder, baade hvad Ma-teriale og Podested angaar. Alle Dyr, som indgaar i specielle Forsøg, eller hos hvilke Podningsmaterialets Art og Podningsdosis' Størrelse afviger fra det sædvanlige, er udeladt af *Tabel 9*, ligesom ingen af de voksne Dyr er medregnet.

TABEL 9.

Videreføring fra Tilfælde med:	Podnings- materiale og Podnings- metode	An- tal podede Dyr	An- tal Anslag	An- slags- pro- cent	Anslagets Karakter		
					Ublan- det Ery- throbl.	Ublan- det Sarkom	Kombin. af Erythro- bl. og Sarkom
<i>Ublandet</i>	Blod i v....	137	133	97	112	3	18
<i>Erythroblast.</i>	Blod i m....	17	15	88	2		13
<i>Ublandet Sarkom.</i>	Blod i v....	23	6	26		1	5
	Blod i m....	20	10	50		6	4
	Transplant. i m.	68	63	93		58	5
<i>Komb. af Erythroblast. og Sarkom</i>	Blod i v....	126	107	85	27	10	70
	Blod i m....	57	47	82	1	26	20
	Transplant. i m.	12	10	83		9	1

Selvom en Del af Grupperne i *Tabel 9* udviser for smaa Tal, til at man med Rette kan beregne en Anslagsprocent, og Tallene i de forskellige Grupper er saa uensartede, at en Sammenligning af Værdierne for Anslagsprocenten næppe uden videre er tilladelig, fremgaar det med Tydelighed af de egnede Grupper, at Anslagsprocenten i Stammen er høj (82—97). Bemærkelsesværdig er den lave Anslagsprocent for Blod fra *ublandede* Sarkomtilfælde, især da der kun er foretaget Videreføring fra Dyr med veludtalte sarkomatøse Forandringer.

De sidste 3 Rubrikker i *Tabel 9*, der karakteriserer de opnaaede Anslag nærmere, illustrerer tydeligt de leukotiske og sarkomatøse Processers skiftende Dominans. Særlig instruktivt i denne Henseende er, at Podning med »*kombineret Materiale*» kan fremkalde alle tre i Betragtning kommende Anslagsformer: ublandet leukotiske, ublandet sarkomatøse og kombinerede Tilfælde.

Interessant er ogsaa den Omstændighed, at Videreføring fra *ublandede* Sarkomtilfælde, hvad enten den sker med Blod eller med Svulstvær, er i Stand til at fremkalde erythroblastotiske Forandringer paany ved Siden af sarkomatøse Processer. Dermed melder Spørgsmaalet sig, om disse ublandede Sarkomtilfælde, som altsaa hverken klinisk eller patologisk-anatomisk frembyder Tegn til erythroblastotisk Forandring, ikke alligevel er Sæde for upaaviste leukotiske Processer. Der vil senere blive Anledning til at berøre dette Spørgsmaal paany.

Medens de forskellige patologiske Processer vil blive beskrevet nærmere i det følgende, skal det i Tilslutning til den oversigtsmæssige Beretning om Stammen endnu anføres, at de viscerele sarkomatøse Forandringer ofte viser sig som Blødninger i Organerne og Petechier paa de serøse Hinder, og at disse svulstagtige Blødningsfoci jævnligt har givet Anledning til letale Hæmorrhagier. Blandt 524 Kyllinger med patologiske Forandringer er der iagttaget dødelig Blødning hos ialt 49 Tilfælde.

Blødningens Udgangspunkt var

Nyre	i 15 Tilfælde
Ovarie	i 10 "
Lever	i 8 "

Milt	i	8 Tilfælde
Cor (Hæmopericard)	i	2 »
Lunge	i	1 »
Halskar (Arrosion?)	i	1 »
Ukendt	i	4 »

7 af de 8 Miltblødninger optraadte i Form af Miltruptur. I *Tabel 10* belyses, med hvilken Hyppighed de dødelige Blødninger optraadte i Stammens forskellige patologiske Kategorier.

TABEL 10.

		Antal Tilfælde	Antal dødelige Blødninger
<i>Ublandet</i>	Leukose	169	2
<i>Erythroblastose</i>	Anæmi	17	0
<i>Ublandet</i>	Lokaliseret Podningstumor	151	12
<i>Sarkom</i>	Sarkomat. Organforandr. alene ..	30	6
<i>Kombination af Erythroblastose og Sarkom</i>	Leukose og sarkomat. Organfor- andr.	19	2
	Anæmi og sarkomat. Organfor- andr.	83	19
	Leukose og lokaliseret Podnings- tumor	35	1
	Anæmi og lokaliseret Podnings- tumor	20	7

Blandt de ublandede Leukoser er der — som det fremgaar af *Tabel 10* — kun forekommet 2 Tilfælde af dødelig Blødning; det ene udgjordes af en Hæmorrhagi i en leukotisk Nyre, det andet fremkaldtes ved en Ruptur af en leukotisk Milt. Det resterende Flertal er optraadt hos Dyr med sarkomatose Forandringer og belyser saaledes, at den hæmorrhagiske Tendens er knyttet til de svulstagtige Processer og har sit Prædilektionssted i de parenchymatose Organer. Bemærkelsesværdigt er det store Antal (19) dødelige Blødninger

blandt de anæmiske Tilfælde med sarkomatose Organforandringer, og blandt Tilfældene med udelukkende sarkomatose Organforandringer (6 Tilf.). I god Overensstemmelse hermed er det store Antal dødelige Blodninger (7) blandt Tilfælde med lokaliseret Podningstumor og Anæmi, thi hos disse findes der foruden Podningstumor saa godt som altid sarkomatose Organforandringer ved Siden af erythroblastotiske.

De 12 Tilfælde af dødelig Blodning blandt 151 Tilfælde af lokaliseret Podningstumor bor i Virkeligheden ses i Relation til 27 Tilfælde blandt disse (se Side 58), der har frembudt sekundære svulstagtige Organforandringer. Derved fremkommer et Talforhold, der yderligere bekræfter de hæmorrhagiske Processers Tilknytning til de sarkomatose Forandringer i de parenchymatøse Organer.

En Tendens til Blødningsprocesser er ogsaa velkendt i rene Tumorstammer (*Rous & Murphy* (130), *Pentimalli* (113), *Murray & Begg* (104)).

De patologiske Forandringer.

De erythroblastotiske Forandringer kan — som nævnt — have leukotisk eller anæmisk Karakter.

Det *akute leukotiske Billede* svarer klinisk og morfologisk til det fra rene Stammer kendte Billede. 1—2 Uger efter Podningen begynder der at optræde Erythrogonier i Blodet. (Se Fig. 7). I Løbet af faa Dage forøges Erythrogoniernes Antal enormt (op til 300.000—500.000 pr. mm³), og Dyret dør. Ved Sektionen findes de karakteristiske Organforandringer: en forstørret mørkerød Lever, en stor mørkviolet Milt og en rød, flydende Knoglemarv. Ved den histologiske Undersøgelse findes den typiske erythroblastotiske Forandring: Leukostase i Lever, Milt, Nyre og Knoglemarv. (Fig. 8 og 9).

De *anæmiske Processer* plejer at forløbe langsommere (2—4 Uger). Blodforandringerne er karakteriseret ved et tiltagende Fald af Hæmoglobinprocenten og Antallet af røde Blodlegemer. Blandt de sidstnævnte optræder talrige umodne Former lige fra den let umodne Erythrocyt til Erythrogoniet. Mens Blodbilledet i visse Tilfælde kan bevare sit »leukæmiske« Udseende, beherskes det i andre Tilfælde

udelukkende af lidet umodne Former af de røde Blodlegemer (Fig. 10 og 11), ligesom Blodbilledet i det enkelte Tilfælde kan skifte Karakter under Sygdomsforløbet. Ligesaa varierende som de hæmatologiske Billeder er Organforandringerne. I visse Tilfælde finder man de karakteristisk forstorrede, mørke, erythroblastotiske Organer med

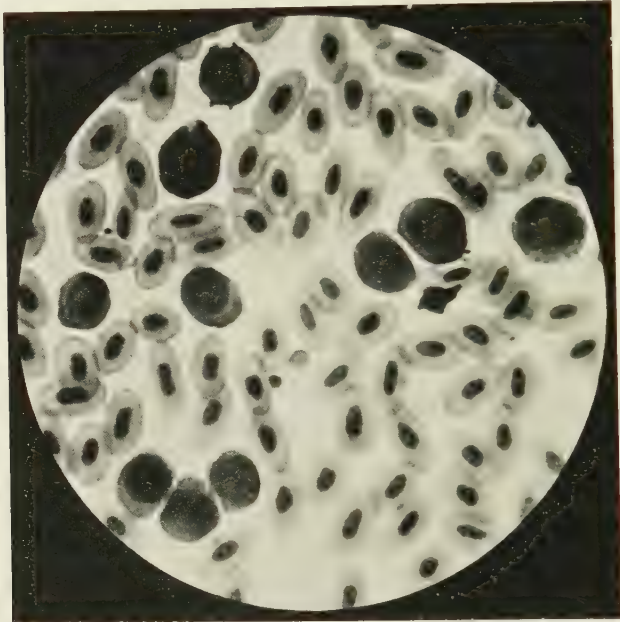


Fig. 7. Erythroblastose i Blodet. K. 2874.
(Forst. ca. 800 Gange).

Leukostaseudvikling af mere eller mindre udpræget Grad. Fra saadanne Tilfælde ses alle Overgange til Sektionsfund med makroskopisk næsten naturlige Organer. Ofte vil kun Organernes lyse, blege Farve afsløre den tilstedeværende Anæmi, og ved den histologiske Undersøgelse findes kun Antydning af patologiske Fund. I Lever, Nyre og Milt kan der ofte ikke paavises nogetssomhelst Tegn til erythroblastotisk Forandring; derimod plejer Knoglemarven altid at frembyde en stærk Fyldning af Sinus med Erythrogonier og derved bære Vidnesbyrd om den erythroblastotiske Proces.

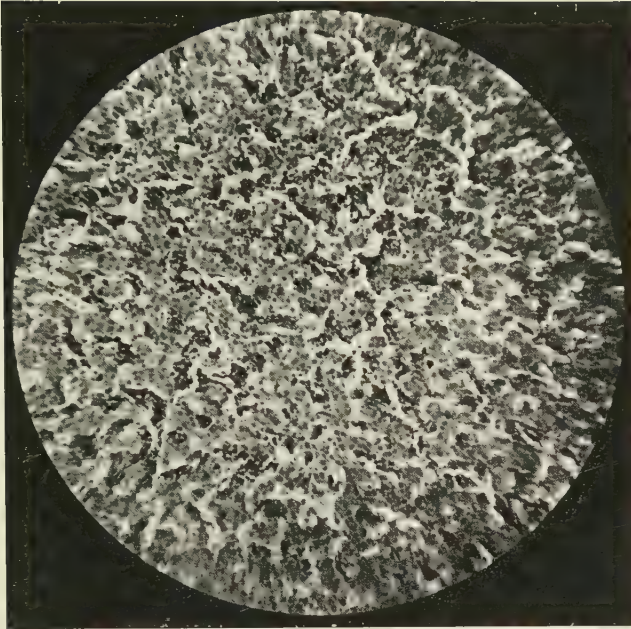


Fig. 8 Leukostase i erythroblastot. Lever. K. 1729.
(Forst. ca. 125 Gange.)

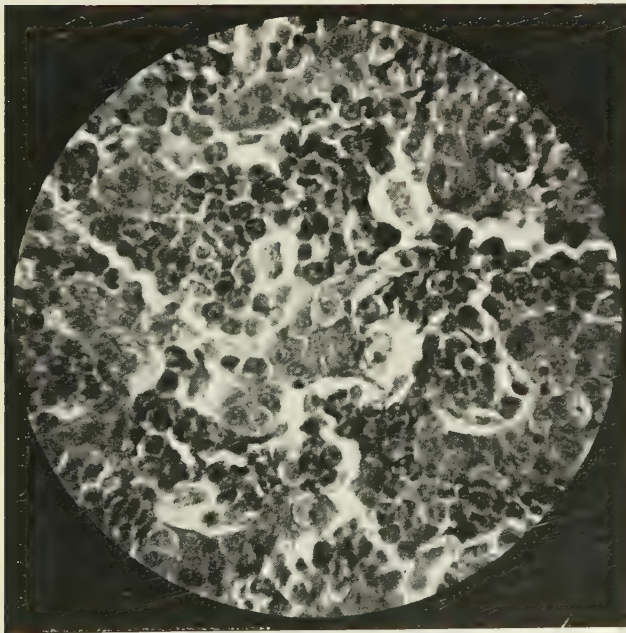
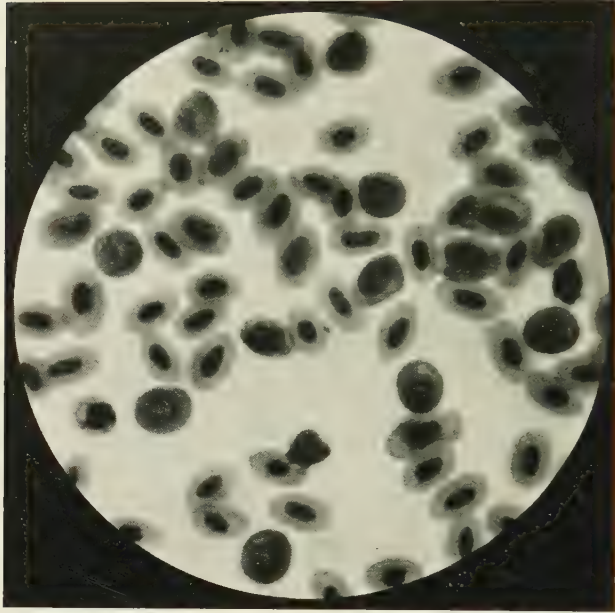


Fig. 9. Udsnit af Fig. 8. (Forst. ca. 500 Gange.)



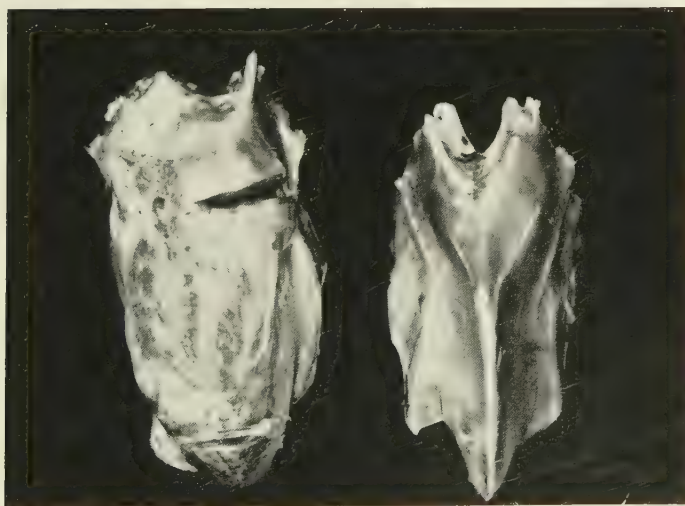
*Fig. 10. Erythroblastot. Anæmi i Blodet. K. 2664.
(Forst. ca. 800 Gange.)*



Fig. 11. Samme Tilf. som Fig. 10. (Forst. ca. 1300 Gange.)



*Fig. 12. Sarkom i Tibiamuskulatur, fremkaldt ved Blodinjektion. K. 1580.
($\frac{1}{2}$ nat. Størr.)*



*Fig. 13. Til venstre: Sarkom i Pectoralmuskel. (K. 1668.) fremk. v. Inj. af Plasma.
Til højre: Norm. Pectoralmuskulatur fra et Dyr af samme Alder.
($\frac{1}{2}$ nat. Størr.)*

De svulstagtige Processer kan — som nævnt — optræde i Form af lokaliserede Tumorer og som Organinfiltrater.

De *lokaliserede Svulster* er Podningstumorer, oftest fremkaldt ved Celletransplantation eller intramuskulær Blodinjektion (hyppigst foretaget i Pectoralmuskulatur). Svulsterne opnaar meget forskellig Størrelse. Er de kombineret med akut Erythroblastose, naar de højst at blive ca. mandelstore. Er de derimod ledsaget af anæmiske Blodforandringer, eller drejer det sig om ublandede Sarkomtilfælde, opnaas ofte Hønsæg—Gaaseæg-Størrelse. (Fig. 12 og 13).

Ogsaa ved den intravenøse Overføring fremkaldes der ikke sjældent smaa Podningssvulster. Denne Tumordannelse fremkommer svarende til det intravenøse Injektionssted (Albueregion, Overarm) og kan være den eneste svulstagtige Forandring i det »Erythroblastosetilfælde«, der er opstaaet efter den intravenøse Overføring. I mere kronisk forløbende Tilfælde er der efter intravenøs Injektion iagttaget en diffus sarkomatøs Infiltration af Over- og Underarmens Bløddel (Fig. 14).

De iagttagne Sarkomer er af graahvid Farve og fast Konsistens. De infiltrerer det omliggende Væv, men vokser kun sjældent ind i resp. gennem Knoglevæv. Paa Overflade og i Snitflade ses jævnlig Petecchier og smaa Blødninger, i enkelte Tilfælde ses større Blødningscyster i Svulstvævet. Ligeledes iagttages jævnlig central Nekrose med Huledannelse, der er opfyldt af gelatinos Vædske. Det dannede Hulrum kan indtage hele Tumors Udstrækning, saaledes at Svulsten figurerer som en blod fluktuerende Cyste med tynde Vægge, dannet af sarkomatost Væv, der ikke sjældent makroskopisk minder om myxomatost Væv.

Ved den *histologiske* Undersøgelse frembyder Podningssvulsterne Billedet af Tencellesarkomer (Fig. 15), som paa typisk malign Vis — invasiv og destruktiv — trænger ind i Omgivelserne.

Sarkomerne er almindeligvis ikke særlig rigeligt vaskulariseret; mindre Hobe af Rundceller træffes ikke sjældent; isolerede hvide Blodlegemer forekommer jævnligt, i større Mængder ses de meget sjældent, aldrig er der iagttaget Myelocytomdannelse. I Svulster, der har naaet en betydelig Størrelse, ses Afsnit med løsere Struktur, hvor Fibroblasterne ligger fjernere fra hinanden og Intercellulærsubstansen overvejer, samt Afsnit, som er præget af degenerative og nekrotiske



*Fig. 14. Udbredt Vingesarkom efter intravenøs Blodinjektion. K. 2419.
($\frac{1}{2}$ nat. Størrelse).*



*Fig. 15. Fibrosarkom i Pectoralmusklen. K. 1631.
(Forstørret ca. 33 Gange).*

Forandringer, og som indeholder Kæmpeceller i moderat Antal. I de ydre Vækstzoner, særlig hvor Muskelvæv infiltreres, ses Sarkomcellerne ofte at være mere polygonale med stor rundagtig Kærne.

Den viscerale Tumorudvikling, der er fremkaldt ved intravenøs Podning eller ved sekundær Svulstudsæd, kan være begrænset til enkelte parenchymatose Organer eller optræde som multiple Infiltrater. De kan baade optræde som velafgrænsede Indlejringer og som diffus Infiltration af et helt Organ.

Foruden disse Processer, der allerede makroskopisk kan afsløre deres sarkomatose Struktur, forekommer en Række svulstagtige Forandringer, der optræder i Form af eller i Tilknytning til hæmorrhagiske Processer. De viser sig som Petecchier, som smaa Blodcyster eller som større Blødningsfoci. Petecchierne er først og fremmest lokaliseret til de serose Hinder (Pericardium, Peritonæum), men kan ogsaa findes paa de parenchymatose Organers Overflade. De optræder som smaa (knappenaale-nipsenaalehovedstore) circumskripte Blodpunkter og er mere ophøjede end de ved Erythroblastoser almindeligt forekommende Petecchier.

I Organerne (spec. Nyre, Milt, Ovarium, Lever) forekommer tillige større Blødningsfoci paa Overfladen og i Substansen. De optræder som velafgrænsede Blodcyster eller som mere uregelmæssige Blødningshulrum.

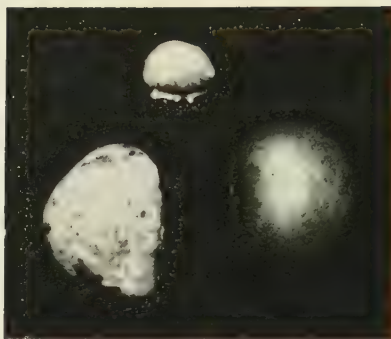
Saa vel Petecchier som de andre hæmorrhagiske Processer forekommer i vekslende Antal; i visse Tilfælde findes kun enkelte isolerede Petecchier, i andre ses Serosaflader og Organerne dækkede af talrige tætstillede Petecchier og Blødningsfoci.

Det er saadanne Blødningsfoci, der gentagne Gange har været Udgangspunkt for letale intraabdominale Hæmorrhagier. I andre Tilfælde findes (specielt i Ovariet) Tegn til gammel Blødning af mindre udtalt, ikke dødelig Karakter, som har undergaaet Reorganisation. Denne Reorganisationsproces synes at være af patologisk Natur, idet det nydannede Væv er af tumoragtig (fibrosarkomatøs og myxosarkomatøs) Natur og kan danne voluminøse Tumorer, der allerede makroskopisk viser en intim Blanding af frisk eller gammelt Blødningsvæv og nydannede svulstagtige Elementer.

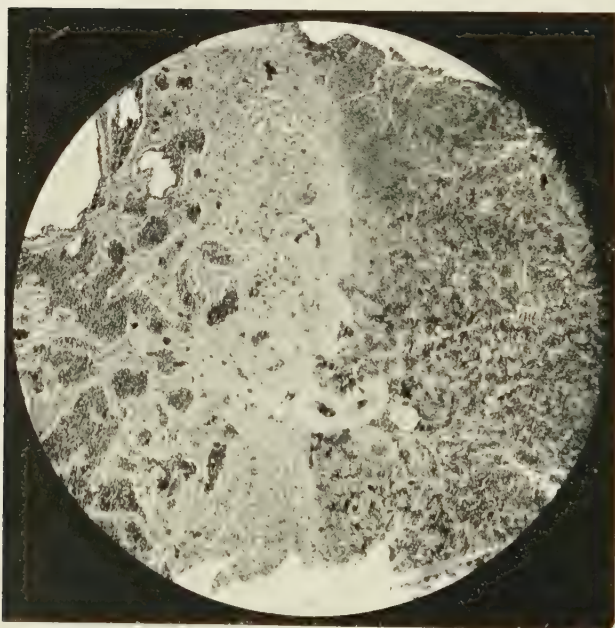
Kan de svulstagtige Processer saaledes i sig selv betinge forskelligartede patologiske Fund, bliver det patologiske Billede endnu mere broget, naar de optræder i Blanding med erythroblastotiske Forandringer. Som Eksempel skal nævnes Milten, der ofte viser et karakteristisk Udseende. Ved de ublandede Erythroblastoser findes almindeligvis en betydelig forstorret Milt af mørkviolet Farve med fin follikulær Overfladetegning. Ved de kombinerede Tilfælde ses derimod en stor fast graahvid Milt, hvis Overflade og Substans er Sæde for talrige blaaviolette Blodningspunkter af forskellig Størrelse, saa at hele Organet minder om et spættet Fugleæg (Fig. 16). Disse Forandringer vidner allerede makroskopisk om Tilstedeværelsen af saavel fibrosarkomatose som hæmorrhagiske Processer. I andre Tilfælde har Milten bevaret sin violette Farve og sin spændt elastiske Konsistens, og kun en Række spredte Blodpunkter afslører, at de erythroblastotiske Forandringer er ledsaget af tumoragtige hæmorrhagiske Processer. I flere Tilfælde er der iagttaget Ruptur af saadanne patologisk forandrede Milte, der har medført Dyrets pludselige Død.

Histologisk kan de svulstagtige Forandringer vise morfologisk forskellig Bygning; fælles for dem er, at de kan optræde i Blanding med erythroblastotiske Processer.

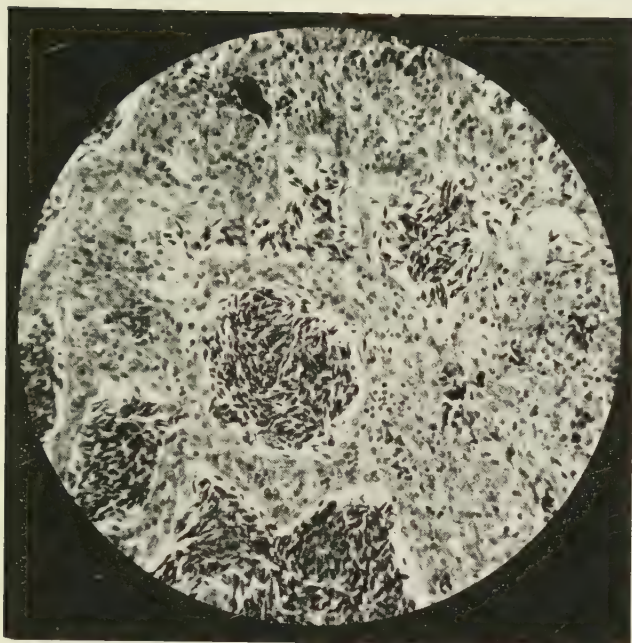
Mere eller mindre velafgrænsede sarkomatøse Infiltrater af Tencelletypen iagttages almindeligt i Lever, Nyre, Milt og Knoglemarv. I Milt og Knoglemarv forekommer ikke sjældent en mere diffus sarkomatøs Infiltration, der næsten fuldstændig kan substituere det oprindelige Parenchym. Flere Gange er iagttaget Billeder af Knoglemarv, hvis ene Halvdel er erstattet af Svulstvæv, medens den anden Halvdel ikke er forandret (Fig. 17—19). Svulstvævet kan indeholde endothelklædte blodførende Hulrum i et saadant Antal, at der fremkommer et angiosarkomatøst Billede (Fig. 18). Ikke sjældent antager Tumorstoffet et Udseende, der minder om endotheliomatose Processer. Tumorcellerne er runde, kubiske eller polygonale; den store, lyse Kærne, der har 1—2 Nucleoli, udfylder det meste af Cellen. Cellerne kan danne et kompakt Parenchym (Fig. 20), men nok saa hyppigt dannes et uregelmæssigt Maskeværk, hvis blodførende Hulrum ikke er udklædt med Endothel, og hvor Tumorcellerne grænser frit op til Blodstrømmen. Særdeles karakteristisk bliver dette endotheliomatose



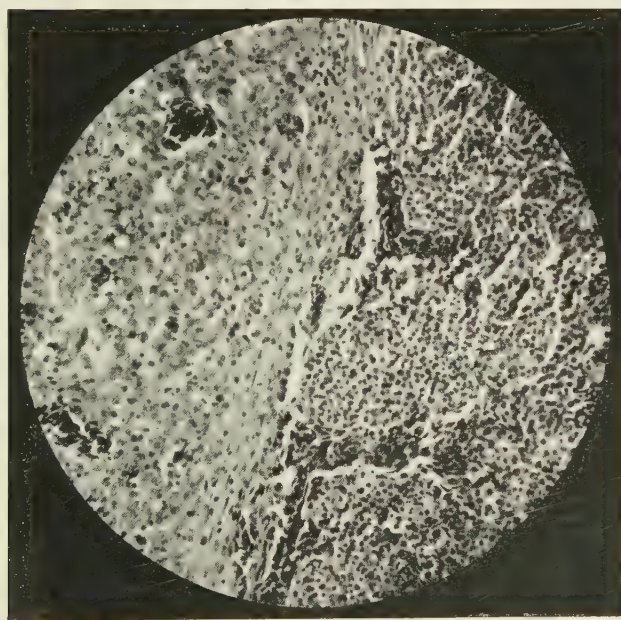
*Fig. 16. Øverst: Normal Milt.
Til venstre: »Spættet Svulstmilt« (K. 1878).
Til højre: Ren Erythroblastose- Milt. (S. 328).
($1\frac{1}{2}$ nat. Størr.)*



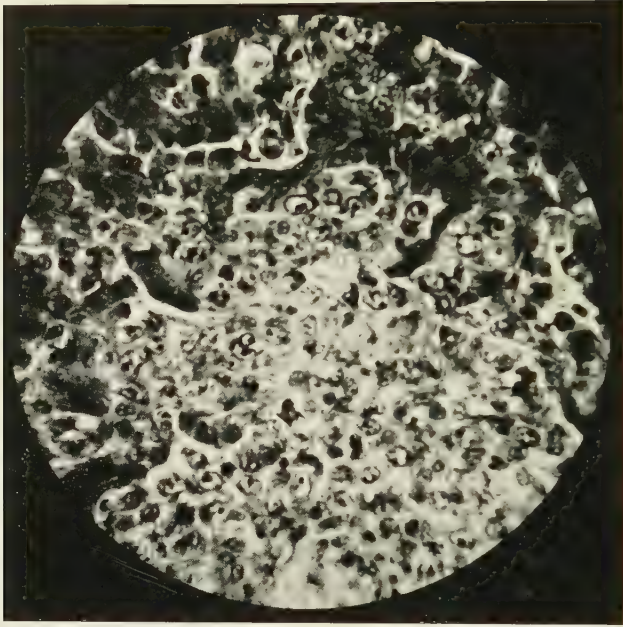
*Fig. 17. Sarkomatøs Knoglemarvsinfiltration. Bemærk den skarpe
Overgang mellem Knoglemarv (til højre) og Svulstvæv (til venstre). K. 1576.
(Forst. ca. 33 Gange.)*



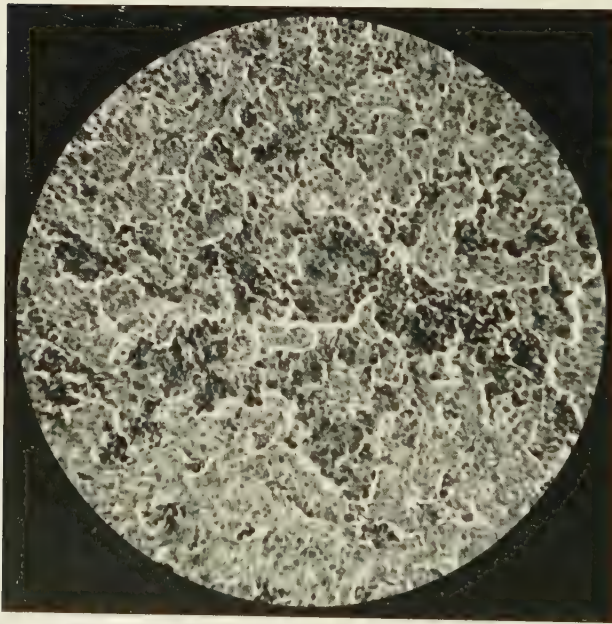
*Fig. 18. Udsnit af Fig. 17. Angiosarkomat, Svulstvæv.
(Forst. ca. 200 Gange.)*



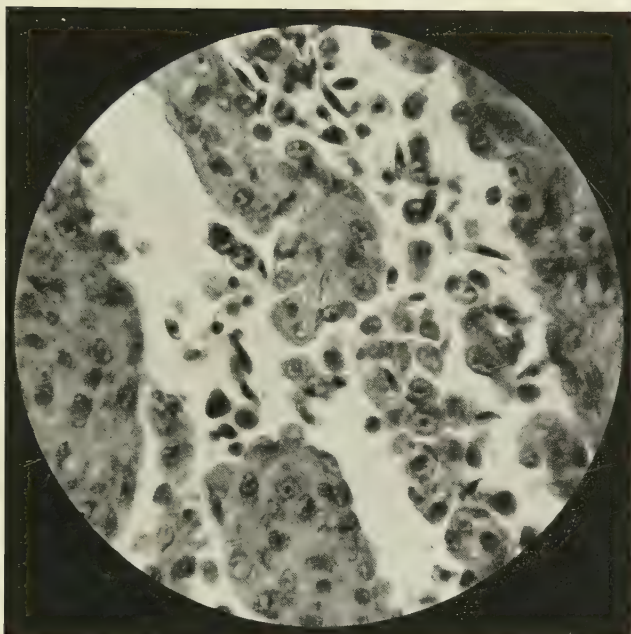
*Fig. 19. Udsnit af Fig. 17. Overgangszonen mellem Knoglemarv og Svulstvæv.
(Forst. ca. 200 Gange.)*



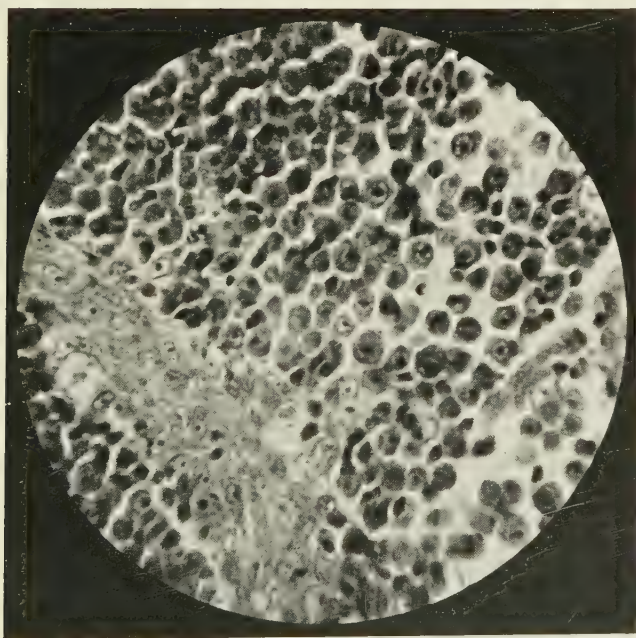
*Fig. 20. Endotheliomatøst Infiltrat i Nyren. K. 1603.
(Forst. ca. 500 Gange.)*



*Fig. 21. Angioendotheliomatøst (angiosarkomatøst) Infiltrat i Milten. K. 1603.
(Forst. ca. 200 Gange.)*



*Fig. 22. Angioendotheliomatøst (angiosarkomatøst) Infiltrat i Nyren. K. 1603.
(Forst, ca. 500 Gange.)*



*Fig. 23. Angioendotheliomatøst (angiosarkomatøst) Infiltrat i Leveren. K. 1664.
(Forst, ca. 500 Gange.)*

Billede i kombinerede Tilfælde med erythroblastotisk Blod (Fig. 21). Her har man jævnlig det Indtryk, at der fra de endotheliomatos Bjelker og Tappe kan afsnores Celler, der (som Erythrogonier?) træder over i Blodbanen (Fig. 22 og 23). Dette Indtryk understøttes af den Omstændighed, at Svulstvævet Lumina ofte indeholder langt flere Erythrogonier end de omliggende Partiers Kar.

Det histologiske Billede af de hyppige hæmorrhagiske Fund, især Petecchierne paa de serose Hinder, kan vise en ganske lignende endotheliomatos Struktur. Det primære synes her at være en Blodning, som undergaar en »patologisk Organisationsproces«. Mellem Blodlegemerne — hvad enten det drejer sig om tilsyneladende normalt eller leukotisk Blod — optræder der polygonale Celler, som tilsyneladende er opstaaet ved Transformation af Blodlegemerne. Ved disse Cellers Proliferation dannes der et Netværk af Svulstvæv, i hvis Masker der findes Blodlegemer. Efterhaanden omdannes det oprindelige Blodningsfocus til et endotheliomatøst (angiosarkomatøst) Infiltrat, hvis Lumina ikke er endothelklædte. (Fig. 24 og 25).

Om de i det foregaaende som endotheliomatos benævnte histologiske Billeder virkelig svarer til Endotheliomer, turde være tvivlsomt. Navnet er kun ment som et morfologisk Udtryk for en bestemt histogenetisk Opfattelse. De forskellige histologiske Billeder lader som nævnt formode, at de kubiske Celler i de angioendotheliomatos Infiltrater kan losrives og deltage i Produktionen af patologiske Blodlegemer (Erythrogonier), og at paa den anden Side i de hæmorrhagiske Foci Blodlegemerne kan omdannes til sarkomatos Svulstceller. Den Opfattelse ligger da nær, at der findes en fælles patologisk Stamcelle — Hæmohistioblast resp. Hæmocytoblast — og at denne Stamcelle, der er i Stand til at omdanne sig saavel til et Erythrogonie som til en sarkomatos Bindevævscelle, maa betragtes som den fælles »Svulstcelle«, der betinger de mangfoldige histologiske Forandringer indenfor Stammen. Denne Opfattelse svarer ganske til den, som *Oberling & Guérin* har gjort gældende for Tilfældene i deres Stamme.

En Række Eksempler skal belyse de forskelligartede kliniske Billeder, som de beskrevne patologiske Forandringer kan medføre.

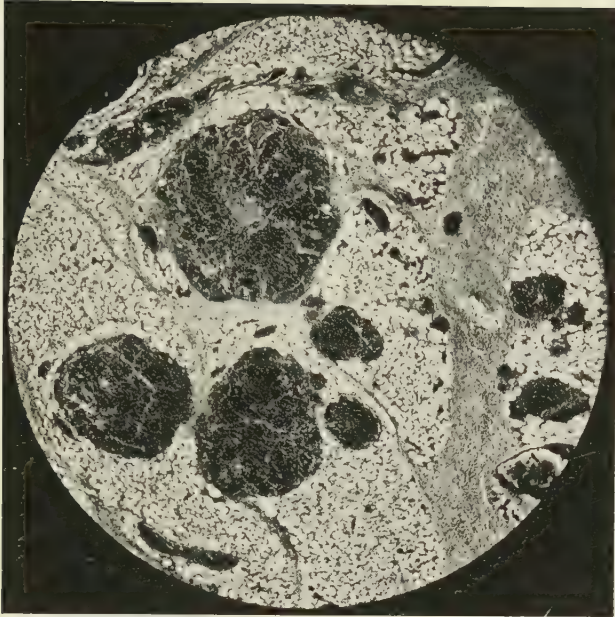


Fig. 24 Petecchiale Serosainfiltrater, som bærer Præg af at være sarkomatøst organiserede Blødninger. K. 1415. (Forst. ca. 33 Gange.)

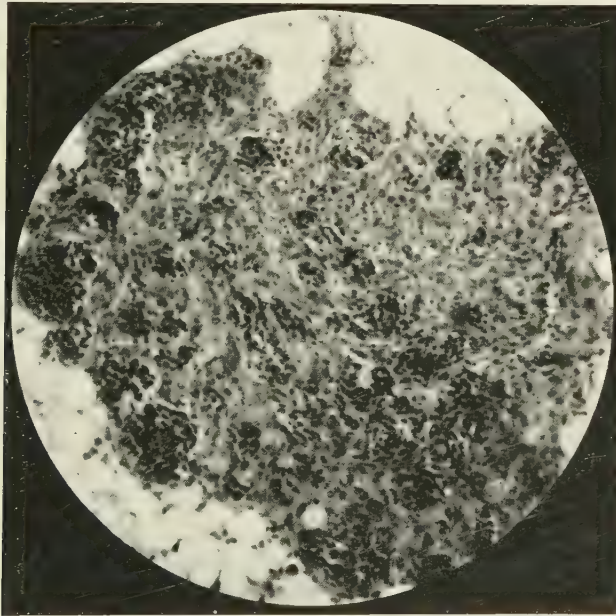


Fig. 25. Samme Tilf. som Fig. 24. Et sarkomatøst Serosainfiltrat. K. 1415 (Forst. ca. 200 Gange.)

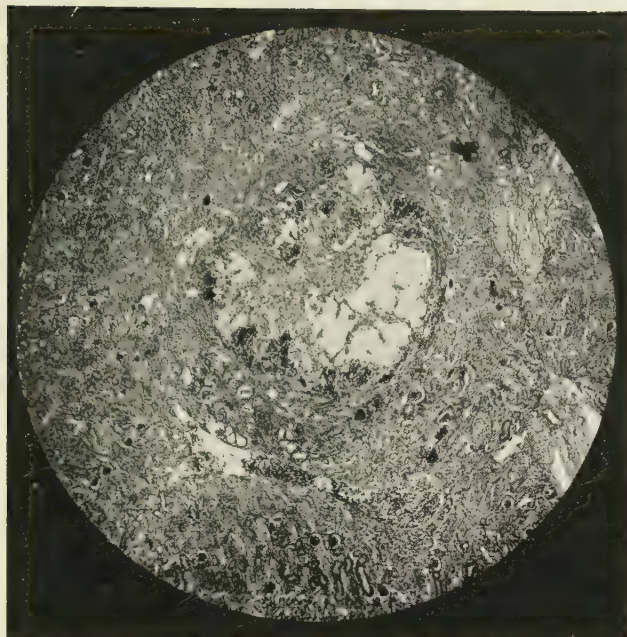
Som Eksempel paa en *ublandet akut Erythroblastose* i Stamme K. 701 skal anføres K. 2221. Denne Kylling (hvid Italienerhane, ca. 2 Mdr.), blev 25. Aug. 1933 podet intravenøst med ublandet erythroblastotisk Blod. Den 1. Sept. 1933 fandtes i Blodet et Par Erythrogonier; 2. Sept. 1933 saas i Blodet talrige Erythrogonier, af hvilke enkelte frembød Mitoser. Dyret døde 5. Sept. 1933 med fuldt udviklet Erythroblastose i Blodet, og vejede da 325 gr. Ved Sektionen fandtes en stor, mørkerød Lever paa 30 gr samt en forstørret violet Milt paa 2 gr. Nyren var makroskopisk naturlig og vejede 3 gr. Marven var rød og flydende. Den histologiske Organundersøgelse viste ligesom det makroskopiske Fund typiske erythroblastotiske Forandringer.

Anæmiernes varierende kliniske Billede anskueliggøres af de to følgende Tilfælde af *ublandet erythroblastotisk Anæmi*.

1) K. 2576 (5 Uger gammel Krydsning af lys Sussex og Rhode Island Red) blev 15. Nov. 1933 podet intravenøst med Blod fra et Dyr (K. 2182), der havde et Pectoralsarkom tilligemed erythroblastotiske Blodforandringer. K. 2576 viste den 30. Nov. normale Blodfund; men da det den 9. Dec. døde, viste Udstrygningspræparatet et næsten leukoseagtigt Billede bestaaende af Erythroblaster (ikke Erythrogonier). Organerne frembød hverken i Henseende til Størrelse eller Farve det for Erythroblastosen typiske Fund. Dyret (Hane) vejede 180 gr. Leveren var ikke tydelig forstørret; den var af lys rødbrun Farve og vejede 9 gr. Milten var lille, lysviolet og vejede 0,8 gr. Nyren var lys, anæmisk og vejede 1,3 gr. Marven var rød og flydende. Ved den histologiske Organundersøgelse fandtes i Leveren svagt udtalt Kapillærleukostase, i Knoglemarven veludtalt erythroblastotisk Sinusfyldning; derimod paavistes ingen svulstagtige Forandringer.

I Tilfældet K. 2576 fandtes saavel i Blodbilledet som i Lever og Knoglemarv Tegn til erythroblastotisk Forandring.

2) K. 2112 (2 Maaneder gammel hvid Italienerhane) blev den 24. Juli 1933 »smittet« intravenøst med 0,5 cm³ Blod fra et Tilfælde (K. 2088) med erythroblastotisk Anæmi og sarkomatøse Forandringer i Organerne. Fra den 4. Aug. 1933 viste K. 2112 tiltagende Anæmi med Optræden af Erythroblaster i det cirkulerende Blod. Den 7. Aug. 1933 maalttes Hæmoglobinprocenten (Sahli) til 13; i Blodet fandtes en Del Erythroblaster samt Mitoser. Under et Blodtagningsforsøg (af Hensyn til Videreføring) døde Dyret, der nu vejede 150 gr. Alle Organer var af normal Størrelse og meget blege. Leveren var lys, brunrød og vejede 10 gr. Milten var lille, lys og vejede 0,4 gr. Nyren var bleg og vejede 1,2 gr. Marven var lys, halvflydende og af brunlig rød Farve. Ved den mikroskopiske Undersøgelse fandtes i Lever, Nyre og Milt ingen Tegn til erythroblastotisk Forandring. Derimod viste Marven det typiske Billede paa erythroblastotisk Hyperplasi.



*Fig. 26. Sarkomatöst Infiltrat i Nyren med »Blødningskarakter«. K. 1580.
(Forst. ca. 33 Gange.)*

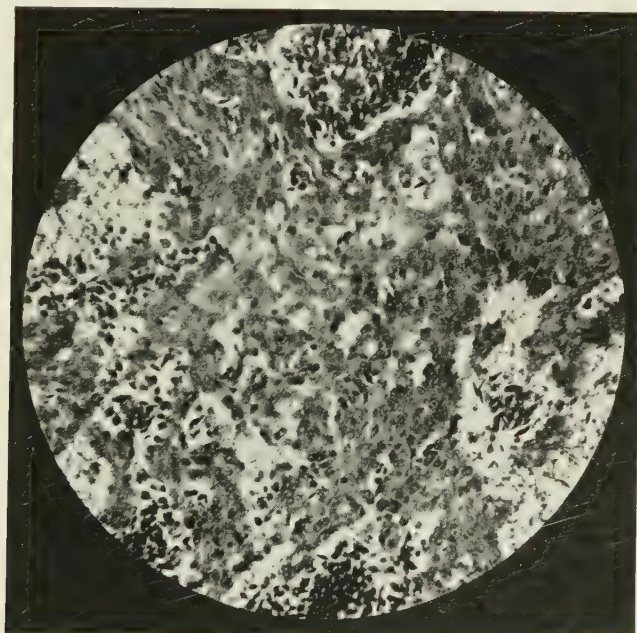


Fig. 27. Udsnit af Fig. 26. (Forst. ca. 200 Gange.)

K. 2112 repræsenterer et Tilfælde af tiltagende svær Anæmi, hvis erythroblastotiske Karakter kun manifesterer sig ved Knoglemarvsforandringerne.

Det følgende Tilfælde (K. 1580) er et Eksempel paa *ublandet sarkomatøse Forandringer*.

K. 1580 (2½ Maaneders Sussex) blev 25. Jan. 1933 podet i højre Pectoralmuskel med 0,5 cm³ Blod fra K. 1532 (erythroblastotisk Anæmi med sarkomatøse



Fig. 28. Tumor med Blanding af fusocellulære, endotheliomatøse og angiosarkomatøse Elementer. K. 1580. (Forst. ca. 33 Gange.)

Organforandringer). Da Dyret i Forsøgsøjemed dræbtes den 2. Marts 1933, var hele Pectoralmusklen sarkomatøst infiltreret.

Ved Sektionen (Dyrets Vægt 360 gr) fandtes ud for Spidsen af Pericardiet og adhærerende til dette en ærtstor fast hvid Knude. Lever (12 gr), Milt (0,4 gr), Nyre (2,4 gr) var uden makroskopiske Forandringer. Til Ovariet adhærerede et ikke helt frisk, kirsebærstort Koagel. Marven var rød og halvflydende. Ved den mikroskopiske Undersøgelse viste Lever og Milt ingen patologiske Forandringer. I Nyren og Ovariet paavistes svulstagtige Infiltrater. Marven viste myelocytær Hyperplasi samt svulstagtige Forandringer. Pectoralsvulsten var et

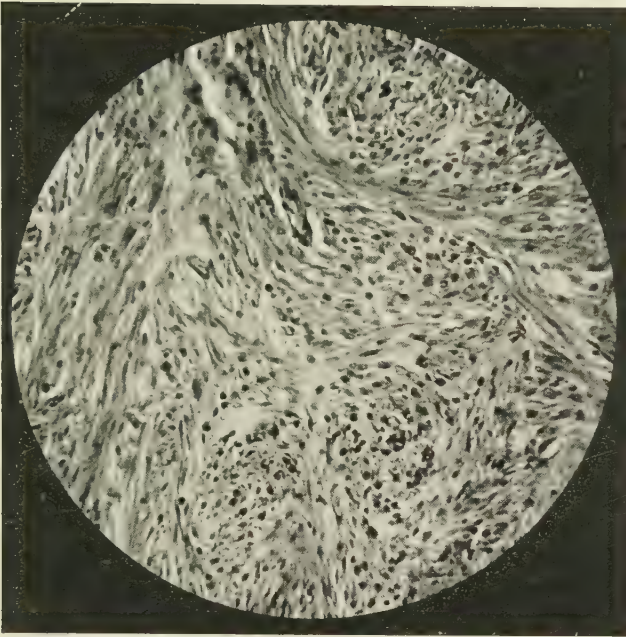


Fig. 29. Udsnit af Fig. 28. Fusocellulært Parti.
(Forst. ca. 200 Gange.)

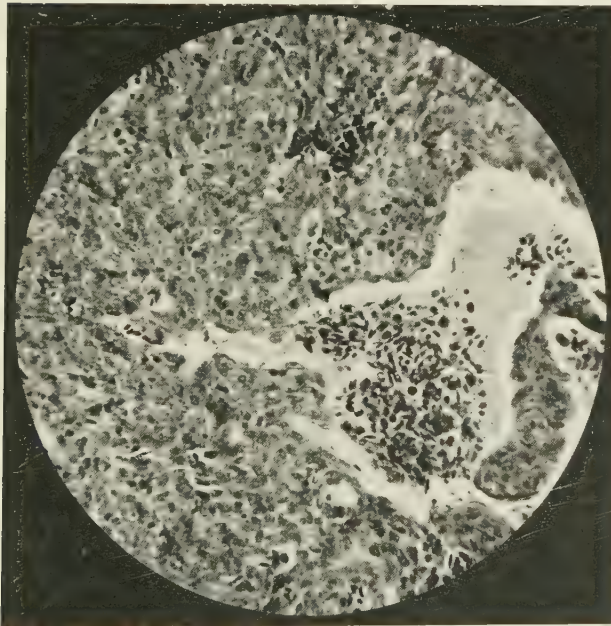


Fig. 30. Udsnit af Fig. 28. Endotheliomatøst Parti.
(Forst. ca. 200 Gange.)

typisk Tencellesarkom med Islæt af mere endotheliomatøse Elementer. I Fig. 26 og 27 er gengivet et blødningsagtigt sarkomatøst Nyreinfiltrat fra K. 1580.

Særlig interessant var den lille Pericardtumors histologiske Billede, idet det udgjordes af en intim Blanding af fusocellulære, endotheliomatøse og angio-sarkomatøse Elementer. (Sml. Fig. 28—30).

Endnu skal anføres to Tilfælde af *Erythroblastose-Sarkomkombination*.

K. 1729 (2½ Maaned gammel Sussex) fik den 24. Marts 1933 injiceret 1 cm³ »ublandet« erythroblastotisk Blod (fra K. 1685) i højre Pectoralmuskulatur. Da Dyret døde den 16. April 1933, var højre Pectoralmuskel Sæde for en paranødstor Svulst (4 × 1,5 cm). Blodet viste erythroblastotisk Leukose. Ved Sektionen viste Organerne det typisk erythroblastotiske Udseende. (Dyrets Vægt 400 gr; Leverens Vægt 35,5 gr; Miltens Vægt 1,8 gr; Knoglemarven rød og flydende). Den mikroskopiske Undersøgelse bekræftede Muskelinfiltrationens sarkomatøse Natur; i Organerne fandtes de typiske erythroblastotiske Forandringer, men ingen Indlejringer af sarkomatøs Natur. (Sml. Fig. 8 og 9).

I det foreliggende Tilfælde frembød Organerne udelukkende erythroblastotiske Forandringer; det er dog som nævnt lige saa almindeligt hos Tilfælde med Kombinationen Pectoralsarkom og Erythroblastose ved Siden af de erythroblastotiske Forandringer at finde svulstagtige Processer i de viscerele Organer. Et Eksempel herpaa er K. 1603.

K. 1603 (1 Maaned gammel Sussex) fik den 3. Febr. 1933 injiceret 0,2 cm³ Blod fra K. 1527 (anæmisk Erythroblastose med sarkomatøse Organforandringer) i højre Pectoralmuskel. I den følgende Tid udviklede der sig foruden tiltagende sarkomatøs Infiltration af Pectoralmusklen en svær Anæmi. Den 8. Marts 1933 maalttes Hæmoglobinprocenten (Sahli) til 16, ligesom der i Blodet iagttoges umodne røde Blodlegemer. I Forsøgsøjemed dræbtes Dyret den 8. Marts 1933; Sarkomet dannede da en diffus Infiltration af Pectoralmusklen, der hvælvende sig frem paa Udsiden og Undersiden af Sternum, uden dog at gennemvokse Knoglen. Tumor vejede over 20 gr, mens hele Dyret vejede 200 gr. Organerne var lyse og anæmiske (Lever 12 gr, Milt 1 gr, Nyre 2,5 gr). I Milten fandtes et centralt Blødningsfocus. Paa Nyrer, Krøs og Pericard fandtes talrige ophøjede Petecchier.

Ved den histologiske Undersøgelse viste Pectoraltumor sig som et Tencellesarkom. I Lever, Milt, Nyre, Marv, Krøs og Pericard fandtes rigelig Indlejring af svulstagtig Natur, oftest bestaaende af endotheliomatøse (angiosarkomatøse) Infiltrater (sml. Fig. 20—22). Disse sidste indeholdt for en stor Del talrige Erythrogonier. Desuden fandtes i Organerne Blødningsfoci indeholdende Erythrogonier, men ingen Leukostase. Den i Marven fundne erythroblastotiske Hyperplasi var den eneste sikre Manifestation af den erythroblastotiske Proces.

AGENSUNDERSØGELSER I DEN KOMBINEREDE STAMME

Forsøg paa Adskillelse af Leukose og Sarkom.

Saavel de leukotiske som de sarkomatøse Processer i den kombinerede Stamme maa anses for agensbetingede, eftersom alle patologiske Forandringer kan fremkaldes af cellefrit Materiale.

Overføring med Filtrater er ikke forsøgt; derimod har recentrifugeret Plasma, der efter *Furth* (67) og *Fränkel* (57) maa anses for cellefrit, vist sig anslagsdygtigt.

Det Spørgsmaal, der melder sig med Henblik paa Agensforholdene, er, om de leukotiske og sarkomatøse Forandringer er betinget af et enkelt (pluripotent) Agens, eller om der foreligger to selvstændige Agentia, der vel kan optræde sammenkoblede, men er i Stand til at optræde hver for sig. Set fra et patologisk-anatomisk Synspunkt gælder det altsaa om at undersøge, hvorvidt den leukotiske og den sarkomatøse Proces kan adskilles i den Forstand, at de hver for sig kan videreføres, uden at den anden Proces før eller senere gør sig gældende. Ved en overfladisk Betragtning synes denne Mulighed at foreligge saavel ved de ublandede Erythroblastotetilfælde som ved de ublandede Sarkomtilfælde, men en nærmere Analyse af disse Tilfælde viser, at en saadan Isolation af de patologiske Processer ikke er mulig.

Hvad først *Erythroblastotetilfældene* angaar, var ublandede erythroblastotiske Leukoser ret sjældne i Stammens første 14 Passager, idet der ved intravenøs Videreføring overvejende fremkaldtes kombinerede Tilfælde. I de følgende Passager optraadte der derimod en Række akute ublandede erythroblastotiske Leukoser, som ved intravenøs Podning i usvækket Grad lod sig videreføre som saadanne (indtil Januar 1934 i yderligere 20 Passager). Ved intramuskulær Injektion af Blod fra saadanne ublandede Leukoser fremkaldtes derimod Sarkomer paa Podestedet samtidig med Erythroblastose i Blod og Organer. Dette Forhold fremstilles af de to Stamtavle-Uddrag i Fig. 31 og 32.

Af Fig. 31—32 fremgaar, at selvom der igennem 6 resp. 13 Passager ved intravenøs Videreføring er fremkaldt en Række leukotiske Tilfælde, der morfologisk præsenterer sig som typiske Erythroblastoser, kan der dog paa et hvilket som helst Tidspunkt ved intramuskulær

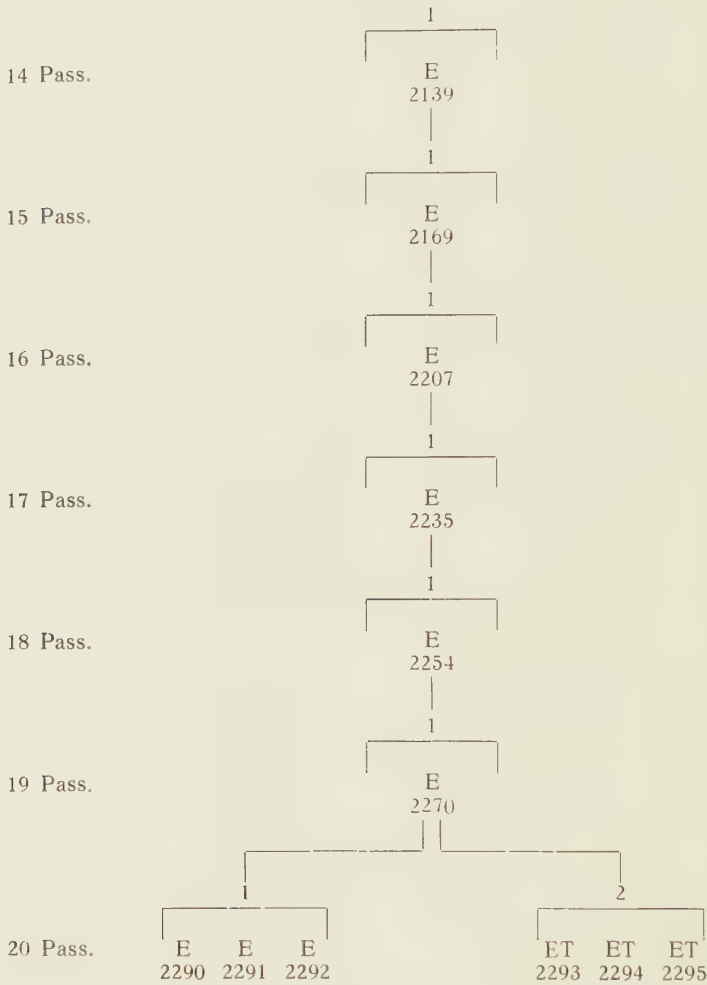


Fig. 31. Stamtavleuddrag.

E: Ublandet Erythroblastose. 1: intravenøs Blodoverføring.
 ET: Leukose-Sarkomkombination. 2: intramuskulær Blodoverføring.
 Tallet under Bogstavet angiver Kyllingens Nummer.

6 Passager af ublandede Erythroblastoser (se Fig 31.)

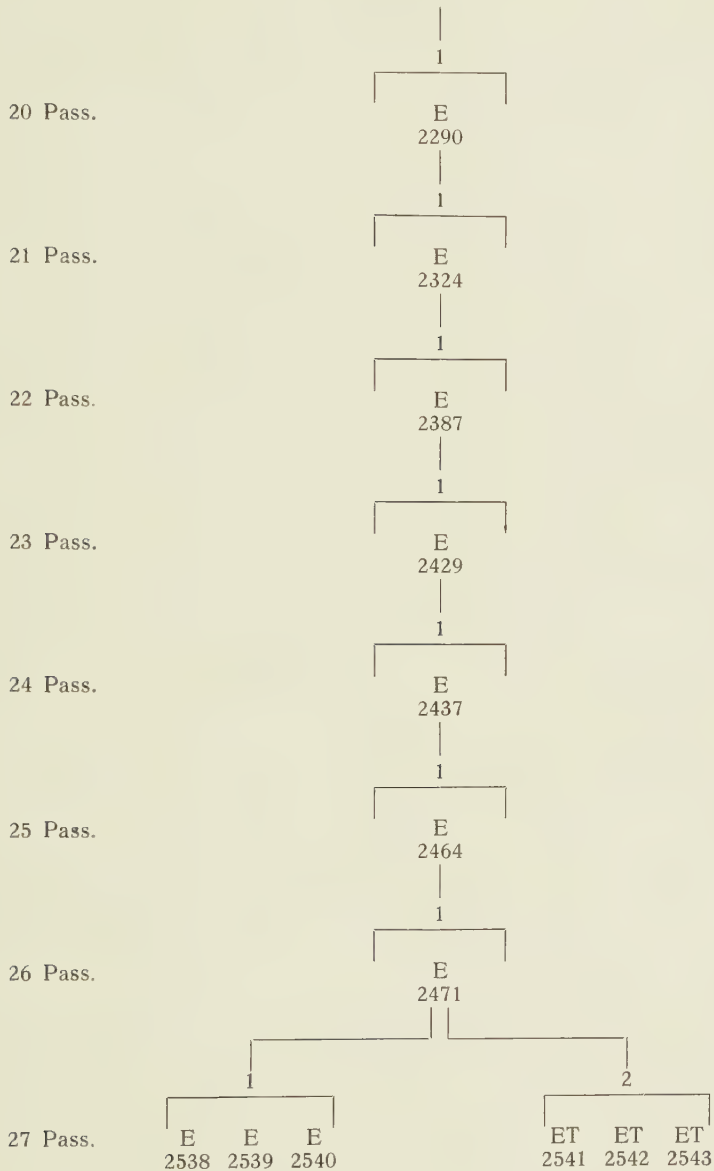


Fig. 32. Stamtavleuddrag.

E: Ublandet Erythroblastose. 1: intravenøs Blodoverføring.
 ET: Leukose-Sarkomkombination. 2: intramuskulær Blodoverføring.

Indpodning af saadant erythroblastotisk Blod fremkaldes sarkomatos Svulstdannelse paa Podestedet.

Dette Forhold kan praktisk talt kun forklares ved, at de to Sygdomsprocesser — Erythroblastose og Sarkom — skyldes et og samme Agens.

Det er ganske usandsynligt, at et eventuelt selvstændigt Sarkomagens »latent« skulde kunne overføres gennem 13 Passager uden at manifestere sig, for derefter i 14. Passage at fremkalde Sarkom. Denne »latente« Tilstedeværelse af Agens kan ikke være betinget af en Overleven af det oprindelige Agens, thi dette maa ved de 13 Overføringer være blevet fortyndet i den Grad (mere end $1 : 20^{13}$), at det ikke mere kan være anslagsdygtigt. Det maatte altsaa i saa Fald antages, at Agens havde formeret sig ved Dyrepassagerne, uden at manifestere sig i Form af Sarkomdannelse, en Antagelse, der er uforenelig med de agensbetingede Sarkomers Patologi.

Angaaende Spørgsmaalet, hvorfor der efter den 14. Passage optraadte et forøget Antal akute erythroblastotiske Leukoser, skal der anføres følgende: Den akute Leukoseserie begyndte at optræde i Tilslutning til et i 14. Passage foretaget Adsorptionsforsøg (Adsorption af erythroblastotisk Plasmaagens til normale røde Blodlegemer, se senere). Der forelaa saaledes den Mulighed, at det erythroblastotiske Agens ved denne Procedure var blevet forandret (koncentreret? modificeret?). Det kan dog næppe have været Tilfældet. Thi for det første viste et gentaget Adsorptionsforsøg ingenlunde en tilsvarende Agensforandring i Retning af mere hurtigløbende akute Erythroblastoser, og for det andet begyndte der paa det daværende Tidspunkt i flere Videreføringsserier at optræde Tilfælde af mere akut erythroblastotisk Natur. Tendensen i Retning af et forøget Antal akute Erythroblastoser maa snarest opfattes som en Virulensstigning indenfor Stammen. Denne Forklaring er saa meget mere sandsynlig, som tilsvarende Virulensstigninger er meddelt for andre (rene) Leukosestammers Vedkommende, f. Eks. *Engelbreth-Holm's* rene Erythroblastosestamme R. Hvordan saa denne Virulensstigning skal forklares, maa staa hen. Stammen var videreført i ca. 1 Aar, før Virulensstigningen meldte sig i 14. Passage.

Den Mulighed, at Virulensstigningen bestaar i en varig Agensforandring, betinget af enkelte Dyrs særlige Reaktionsmodus overfor Agens, maa ogsaa tages med i Betragtning. Denne Opfattelse støttes af den Omstændighed, at der stadig findes Videreføringsserier, som beherskes af de anæmisk-erythroblastotiske Former.

En Analyse af *Tumortilfældene* indenfor Stammen viser, at det heller ikke er muligt at »isolere« den sarkomatose Proces. Det store

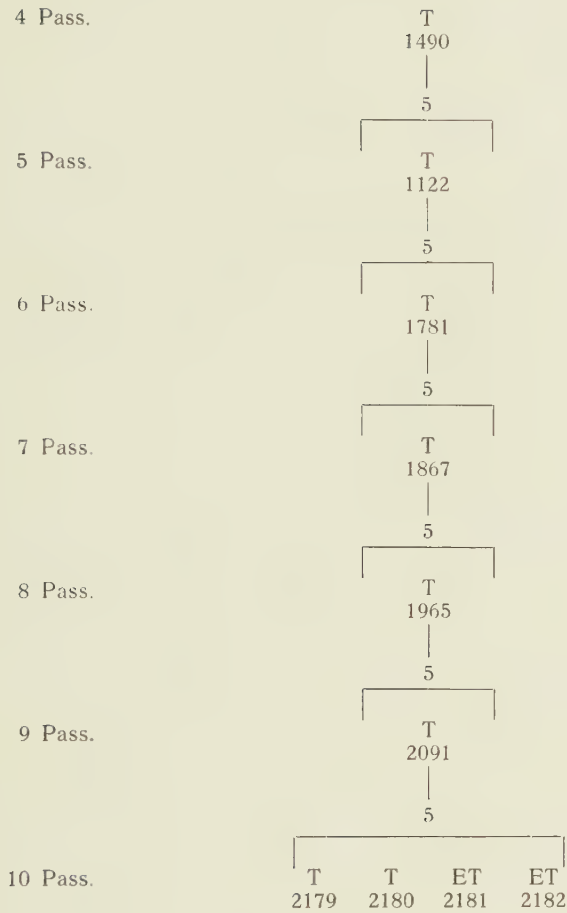


Fig. 33. Stamtavleuddrag.

T: Ublandet Sarkom.
ET: Leukose-Sarkomkombination.
5: Sarkomtransplantation.

Flertal (67 af 73) af Transplantationssarkomer frembyder ganske vist hverken kliniske eller patologisk-anatomiske Tegn til erythroblastotiske Forandringer, men ogsaa her sker det, at der efter en Række Passager med ublandede Tumortilfælde pludselig i en følgende Passage optræder Sarkomtilfælde med erythroblastotiske Forandringer.

Fig. 33 afslører blandt Sarkomtilfældene det samme Forhold som Fig. 31 og 32 for Erythroblastoserne. Efter 6 Passager med ublandede Transplantationssarkomer fremkommer i 7. Passage tillige med Svulstdannelsen Udvikling af erythroblastotiske Blod- og Organforandringer. De samme Ræsonnementer, som er gjort gældende for Tilfældene i Fig. 31 og 32, maa ogsaa her tale for den Opfattelse, at Erythroblastose og Sarkom fremkaldes af et og samme Agens.

Selv i de ublandede Sarkomtilfælde drejer det sig altsaa ikke om »rene« Sarkomer, men kun om en Dominans af den sarkomatøse Proces over den erythroblastotiske, der her er saa lidet udtalt, at den ikke har afsløret sig ved klinisk og patologisk-anatomisk Undersøgelse. I samme Retning tyder det Forhold, at Blod fra ublandede Sarkomtilfælde ved intravenøs Videreføring har kunnet fremkalde erythroblastotiske Forandringer ved Siden af svulstagtige Processer. Exempler herpaa er optegnet i Fig. 34, der samtidig frembyder et yderligere Exempel paa det lige omtalte Forhold, at der blandt Transplantationssarkomerne efter flere Passager af ublandede Sarkomtilfælde pludselig optræder et blandet Tilfælde (sml. Tilf. 2452 i Fig. 34).

Den nærmere Analyse af Tilfældene indenfor den kombinerede Stamme synes saaledes at vise, at en Adskillelse af den leukotiske og den sarkomatøse Proces ikke kan opnaas, idet der i Virkeligheden er Tale om simultan Optræden af begge Processer. Der er saaledes intet Grundlag for at skelne imellem ublandede og blandede Tilfælde, men kun mellem Dominans af den leukotiske eller den sarkomatøse Proces resp. manifest Tilstedeværelse af begge Processer.

Det er ikke usandsynligt, at en mere detailleret histologisk Undersøgelse (f. Eks. Seriesnit af Organerne) i langt flere Tilfælde end nu vilde have afsløret Tilstedeværelsen af saavel leukotiske som sarkomatøse Forandringer. Et Fingerpeg i denne Retning er den Omstændighed, at man ved enkelte Tilfælde af ublandede Sarkomer, der ikke i Blod eller Organer har frembudt Tegn til erythroblastotisk

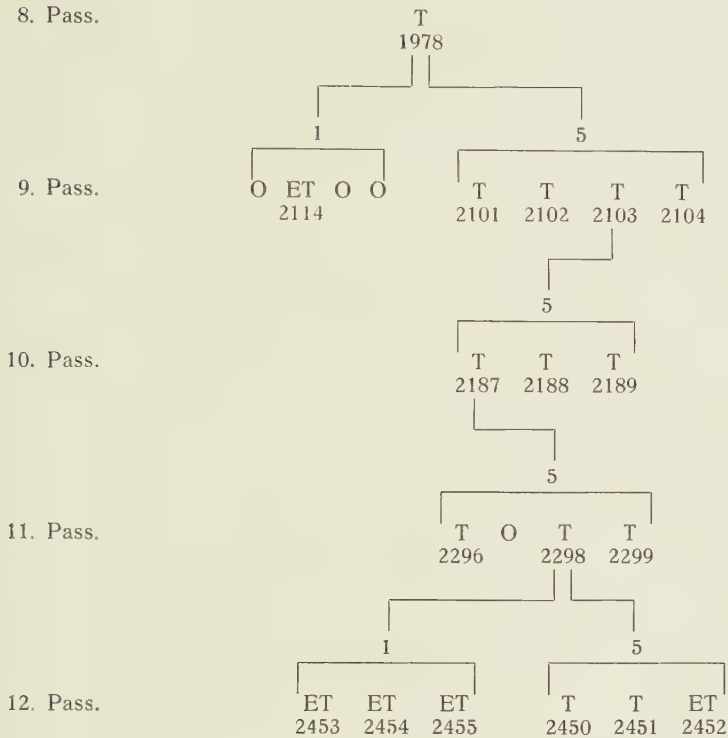


Fig. 34. Stamtavleuddrag.

T: Ublandede Sarkomtilfælde.
ET: Leukose-Sarkomkombination.

1: intravenøs Blodoverføring.
5: Sarkomtransplantation.

Forandring, kan finde en Knoglemarvshyperplasi af erythroblastotisk Karakter, et Tegn paa, at dette ublandede Sarkomtilfælde i Virkeligheden frembyder leukotisk Tilblanding. Det kan derefter ikke forundre, at det tilsyneladende normale Blod fra dette »ublandede« Sarkomtilfælde ved intravenøs Videreføring er i Stand til at fremkalde leukotiske Processer.

De i det foregaaende omtalte Forhold taler imod Antagelsen af to selvstændige Agentia. De er derimod vel forenelige med Opfattelsen af eet eneste Agens, en Opfattelse, som yderligere støttes af en Del af de Agensundersøgelser, for hvilke der vil blive redegjort i det følgende.

Det pluripotente Agens.

Som det fremgaar af forrige Afsnit, taler Sandsynligheden for, at den kombinerede Stammes forskelligartede patologiske Processer skyldes eet Agens, der er i Stand til at paavirke Cellerne i forskellige Vævssystemer. Dette Agens er med andre Ord pluripotent, medens det rene Honseleukoseagens og det rene Honsesarkomagens er unipotent. Men endnu er det Spørgsmaal uatgjort, om det pluripotente Agens er af samme Karakter som de unipotent Agentia, om det kan sidestilles med disse, eller om det paa kendte Undersøgellesomraader forholder sig saa afvigende fra disse, at det pluripotente Agens maa betragtes som væsensforskelligt fra de unipotent Agentia.

Da de foreliggende Agentia's Natur er ukendt, er man henvist til at benytte kendte symptomatiske Reaktioner som Sammenligningsgrundlag. Der har for mit Vedkommende kun været Lejlighed til at foretage Undersøgelser med rent Honseleukoseagens og pluripotent Agens, idet jeg ikke har været i Besiddelse af en ren Sarkomstamme. Som Følge heraf er det hovedsageligt Forholdet mellem Leukoseagens og pluripotent Agens, der kan forventes nærmere oplyst gennem mine Undersøgelser.

Naar der i det følgende i Forsøgene med den kombinerede Stamme er Tale om »Anslag«, gælder det alle Tilfælde, der har frembudt Tegn til leukotiske og sarkomatose Forandringer samt Kombination af disse. Som sædvanligt er der ved intravenøs Injektion overvejende fremkaldt erythroblastotisk prægede Tilfælde, medens der ved intramuskulær Injektion hyppigst er opstaaet sarkomatost prægede Tilfælde.

Ligesom for Honseleukosens og Roussarkomernes Vedkommende findes det pluripotente Agens hos syge Dyr i Organerne (Lever, Milt) og i Blodet. I Blodet findes det saavel knyttet til Blodlegemerne som frit i Plasma. Plasmas Anslagsevne har — ligesom ved Honseleukose — vist sig at være mindre sikker end Blodlegemers, saadan at forstaa, at Plasmaoverføring i enkelte Forsøg kan forløbe helt uden Anslag, medens det i andre Forsøg slaar an i samme Grad som Blodlegemer.

For at undersøge om det cellefrie Materiale slaar senere an (efter længere Inkubationstid), blev der paa 13 Dyr i Pectoralmusklen injiceret 1 cm³ Blod fra et blandet Tilfælde (Erythroblastose + Pectoral-

sarkom), mens der paa 7 Dyr blev injiceret 1 cm³ recentrifugeret Plasma fra samme blandede Tilfælde. Der blev nu med regelmæssige Mellemrum foretaget Undersøgelse af Dyrene med Henblik paa palpatorkisk Paavisning af Tumorudvikling. Forsøget er skematisk angivet i *Tabel 11*.

TABEL 11.

Podning	Kyuling Nr.	7. Dag	14. Dag	21. Dag	31. Dag	38. Dag	47. Dag	54. Dag	68. Dag	Diag- nose	Død eller „Dræbt“ Antal Dage efter Podning
<i>Blod i. m.</i>	2048	+								T	„8“
	2049	+								T	„11“
	2050	+								T	31
	2051	+								ET	35
	2052	+								T	18
	2053	+								ET	85
	2054	—	+							T	58
	2055	+								ET	39
	2056	—	—	+						T	30
	2057	+								T	31
<i>Plasma i. m.</i>	2058	—	+							T	23
	2059	—	—	—	(+)					E	34 (Erythroblastose uden Svulst udvikl.)
	2060	+								ET	30
	2062	—	—	—	+					ET	54
	2063	—	—	—	+					T	50
	2065	—	+							ET	54
	2066	—	—	+						T	61
	2067	—	—	—	—	—	—	—	—	O	Ingen Anslag efter 90 Dage.
	2068	—	—	—	—	—	—	—	+	T	68
	2070	—	—	+						T	80

E: Erythroblastose.

T: Sarkom.

ET: Leukose-Sarkomkombination.

Blandt de 13 Kyllinger, der var podet med Blod, fremkom Anslag hos alle 13 Dyr. Et af disse Dyr udviklede dog en Erythroblastose alene uden Tumordannelse paa Podestedet. Dette Anslag er derfor udeladt i de nedenfor opstillede Beregninger i *Tabel 12*.

Blandt de 7 Kyllinger, der var podet med Plasma, fremkom Anslag hos 6 Dyr, hvorfor der i Tabel 12 kun regnes med 6 Dyr.

Hvad de to Podningsmaterialers Anslagsevne angaar, viser dette Forsøg, at Plasma kan medføre lige saa høj (eller næsten lige saa høj) Anslagsprocent som Blod. Beregner man derimod, hvor tidlig efter Podningen en Tumordannelse kan paavises palpatorisk, fremkommer der en Forskel paa Blod og Plasma (*Tabel 12*).

TABEL 12.

	Podet med Blod		Podet med Plasma	
	Antal podede Dyr	Antal Anslag	Antal podede Dyr	Antal Anslag
Tumor palpabel paa 7. Dag	12	9	6	0
” ” ” 14. ”	12	11	6	1
” ” ” 21. ”	12	12	6	3
” ” ” 31. ”			6	5

7 Dage efter Podningen frembyder Flertallet af de med Blod podede Dyr en palpabel Svulst udvikling, medens en saadan ikke kan paavises hos nogen af de med Plasma podede Dyr. I den forstnævnte Gruppe (Blodinjektion) er der mellem 14. og 21. Dag fremkommet Tumoranlæg hos alle Dyr, et tilsvarende Tumoranlæg opnaas i den sidstnævnte Gruppe (Plasmainjektion) først efter 31. Dag. Selv under Hensyntagen til det relativt ringe Antal Forsøgsdyr tyder Forsøget paa, at cellefrit Materiale fremkalder senere Anlæg (efter længere Inkubationstid) end celleholdigt Materiale, et Forhold, der ganske svarer til de ved Hønsleukose og Hønsesarkom indhostede Erfaringer. Fænomenet kan tænkes at være betinget af, at Agenskondensationen er større i Celler end i Plasma. Herimod taler for det første, at Anslagsprocenten for det celleholdige og cellefrie Substrat næsten er ens i foreliggende Forsøg, og dernæst, at det cellefrie Plasma meget vel kan fremkalde et «tidligt» Anlæg, omend det i Forsøget kun er sket i et enkelt Tilfælde (sml. Kylling Nr. 2065 i *Tabel 11*). Der findes da ogsaa en anden Mulighed, der kan forklare Fænomenet. Mens det cellefrie Plasma kun formaa at fremkalde «Anlæg» ved en Agenspaavirkning af Værtsorganismens Celler, maa det injicerede Blod anses for tillige at være i Stand til at fremkalde

Svulstudvikling ved autonom Cellevækst. En saadan Tumordannelse paa Basis af direkte Celletransplantation kan rimeligt manifestere sig tidligere end den ved Agensvirkning fremkaldte Svulstudvikling. Saa-vel for ren Honseleukose som for *Roussarkom* er analoge og Sygdoms-udviklingsmuligheder paavist.

Det pluripotente Agens' Modstandsevne overfor fysisk og kemisk Paavirkning er ikke gjort til Genstand for systematiske Undersøgelser. Kun Agens' Modstandsevne overfor Temperatur og Holdbarhed ved Opbevaring er undersøgt, og paa disse to Omraader forholder det pluripotente Agens sig i fuld Overensstemmelse med saavel rent Leukoseagens som Sarkomagens. Det pluripotente Agens i cellefrit Plasma ødelægges ved Opvarmning til 54° C i 30 Minutter, hvori-mod det ved Opbevaring i Kulde bevarer sin Anslagsevne i længere Tid. I *Tabel 13* er gengivet et Forsøg, i hvilket Plasma fra et blan-det Tilfælde viser sig anslagsdygtigt efter 110 Dages Opbevaring i Isskab ved $\div 1^{\circ}$ C.

TABEL 13.

Intravenøs Injektion af Plasma K. 2086	Antal Podninger	Antal Anslag
Frisk Tilstand.....	3	2
Efter 22 Dages Opbevaring ved $\div 10^{\circ}$ C.....	4	3
Efter 110 Dages Opbevaring ved $\div 10^{\circ}$ C.....	3	2

Ligesom Podningsmaterialet udgjordes alle Anslag af blandede Tilfælde. Hvorvidt Materialets Anslagsevne ved Opbevaringen er ble-vet nedsat, giver Forsøget i *Tabel 13* ingen Oplysning om.

Resistens og Spontanhelbredelse.

Det er i den kombinerede Stamme jævnligt blevet iagttaget, at Dyr, som har forholdt sig refraktære overfor en Indpodning af leu-kotisk Blod (el. Plasma), har udviklet Anslag i Tilslutning til en fornyet Indpodning af anslagsdygtigt Materiale. Blandt Stammens 900 Kyllinger er der kun iagttaget 1 Tilfælde (K. 1745), som med Rimelighed kan opfattes som *spontanresistent*, idet det har vist sig

refraktært overfor ialt 4 intravenøse Indpodninger af kontrolleret anslagsdygtigt Blod.

2 andre Tilfælde (K. 2350 og K. 2392) tyder paa at være resistente; de har hidtil vist sig refraktære overfor ialt 3 Indpodninger.

Blandt de i Stammen anvendte 50 voksne Høns findes et Tilfælde (H. 33), som hidtil har vist sig refraktært overfor 1 intramuskulær samt 1 intravenøs Podning med anslagsdygtigt leukotisk Blod, og som maaske efter fornyede negative „Reinfektioner“ med Rette vil kunne betragtes som resistent.

Spontanhelbredelse af leukotiske Forandringer er ikke iagttaget blandt Kyllinger; blandt voksne Høns er der iagttaget 1 Tilfælde (H. 34).

Dette Dyr (1½ Aar gammel Italiener) viste 20 Dage efter intravenøs Podning af leukotisk Blod erythroblastotiske Forandringer i Blodet, der holdt sig i ca. 1 Uge. De leukotiske Blodforandringer er siden svundet fuldstændig, og Dyret har forholdt sig refraktært overfor 2 fornyede Indpodninger af leukotisk Blod.

Spontanhelbredelse i Form af Regression af Svulst udvikling er blandt Kyllinger iagttaget 3 Gange, blandt voksne Høns 2 Gange. Disse Tilfælde samt de hos disse foretagne Reinfektionsforsøg er gengivet i *Tabel 14*.

TABEL 14.

	Dyrets Nr.	Podning		Reinfekt.	Anslag
<i>Kyllinger.</i>	1671	Blod i. m.	Paranødstor Tumor regredierer fuldstændigt		
	1691	Transpl.	Bønne stor Tumor regredierer fuldstændigt		
	2297	Transpl.	Bønne stor Tumor regredierer til Nipsenaalehovedstørrelse	Blod i. v.	Erythroblastose
<i>Høns.</i>	19	Blod i. m.	Tommelfingerstor Tumor (ca. 5 × 2,5 cm) regredierer fuldstændigt	1. Blod i. v. 2. Blod i. v.	÷ ÷
	32	Blod i. m.	Bønne stor Tumor regredierer fuldstændigt	Blod i. v.	÷

Tumorregressionen synes hos de voksne Dyr at have medført en »Immunitet«, der hidtil dog kun har strakt sig over 1—2 Maaneder, og om hvis Varighed der ikke kan siges noget endnu. I Tilfældet Kylling 2297 har derimod Regression af den transplanterede Tumor ikke medført nogen Beskyttelse overfor en paafølgende Injektion af leukotisk Blod.

En sikker Forklaring paa den manglende Immunitet efter Tumorregression i Tilfældet K. 2297 kan ikke gives. Reinfektionen med det leukotiske Blod blev foretaget paa et Tidspunkt, da Tumor endnu havde paaviselig Størrelse, hvor altsaa Immuniteten maaske endnu ikke var fuldt udviklet. Teoretisk foreligger der desuden flere andre Forklaringsmuligheder, blandt hvilke kun den Omstændighed skal fremhæves, at Tumorregression kan betinges af forskellige svækkende Sygdomme (Rachitis, Tuberkulose m. m.), og at Tumorregression saaledes ikke nødvendigvis forudsætter Tilstedeværelse resp. Fremkomst af »Immunreaktioner«.

Med Hensyn til Resistens og Spontanhelbredelse maa den kombinerede Stamme siges at forholde sig som rene Leukosestammer.

For at faa yderligere Bekræftelse paa denne Overensstemmelse og især for at faa Oplysning om, hvor nært Slægtskabsforholdet mellem det pluripotente Agens og rent Leukoseagens er, er der foretaget en Række sammenfattende Undersøgelser over de to Agentia. Det er ret naturligt Resistens- og Immulfænomenerne, der giver Lejlighed til sammenlignende Undersøgelser.

Disse Undersøgelser viser det interessante Forhold, at *spontanresistente og spontanhelbredte Tilfælde fra rene Leukosestammer ikke blot forholder sig refraktære overfor rent leukotisk Materiale, men ogsaa overfor celleholdigt Materiale fra den blandede Stamme.* I Tabel 15 er de enkelte Tilfælde samt Antallet af Reinfektioner med henholdsvis rent leukotisk Materiale og Materiale fra den kombinerede Stamme opført; paa ganske enkelte Undtagelser nær har Podningsmaterialet bestaaet i kontrolleret anslagsdygtigt Blod.

Den Omstændighed, at Resistens resp. Immunitet (efter Spontanhelbredelse) overfor rent leukotisk Agens ogsaa gælder overfor pluripotent Agens, er et væsentligt Holdepunkt for, at de to Agentia er af nærbeslægtet, af ensartet Natur.

TABEL 15.

Spontanhelbredte Høns i ren Leukosestamme R.	Antal „Reinfektioner“ med Materiale fra ren Leukose- stamme R.	Antal „Reinfektioner“ med Materiale fra komb. Stamme.
Nr. 200	9	3
258	12	3
378	7	3
463	5	3
467	7	3
578	7	3
605	5	3
606	5	3
612	5	1
638	5	3

Resistente Høns i ren Leukosestamme R.	Antal Podninger med Materiale fra ren Leukosestamme R.	Antal Podninger med Materiale fra komb. Stamme.
Nr. 376	8	3
377	8	3
551	8	3
576	8	3
577	8	3
579	8	3

Neutralisering af det pluripotente Agens.

Den Erfaring, at det rene Leukoseagens kunde neutraliseres af Immunplasma fra spontanhelbredte Dyr, anviste endnu et Forsøgs-omraade, hvor de to Agentia's Egenskaber kunde sammenlignes. I disse Forsøg er Immunplasma fra spontanhelbredte Dyr i ren Leukosestamme blandet med pluripotent Agens efter samme Fremgangsmaade, som er omtalt i Neutralisationsforsøgene af rent Leukoseagens. Desuden er Immunplasmaets Forhold overfor leukotisk Blod fra den kombinerede Stamme undersøgt, ligesom der er medtaget en Kontrolrække, der skal undersøge normalt Plasmas Virkning overfor pluripotent Agens. I *Tabel 16* er i venstre Side anført Resultaterne fra de tidligere omtalte Neutraliseringsforsøg af rent Leukoseagens (se *Tabel 3*, Side 27), i højre Side Resultaterne med pluripotent Agens.

TABEL 16.

Podning	Rent leukot. Plasma + Normal Plasma (Kontrol)		Rent leukot. Blod + Immunplasma		Immunplasma fra spontanhelbrudt Høne i ren Leukosestamme T.	Pluripotent Plasma + Immunplasma		Pluripotent Plasma + Normal Plasma (Kontrol)		Pluripotent Blod + Immunplasma	
	Anslag	Podning	Anslag	Podning		Anslag	Podning	Anslag	Podning	Anslag	Podning
12	1	9	8	4	4	7	0	7	5	4	4
					intravenøs Injekt. S. 885.	15	0	9	7	4	4
					intramusk. Injekt.						
6	0	6	5		intravenøs Injekt. S. 975.	4	1	4	2		
					intramusk. Injekt.	4	0	4	2		

I *Tabel 16* er det cellefrie Agensmateriale fra den rene Leukosestamme (T) og den kombinerede Stamme betegnet som henholdsvis rent leukotisk Plasma og pluripotent Plasma, mens det celleholdige Materiale er betegnet som rent leukotisk Blod og pluripotent Blod.

Af *Tabel 16* fremgaar, at der ikke kan tillægges Immunplasma S. 975 nogen sikker hæmmende Effekt overfor pluripotent Agens, alene af den Grund, at der i Kontrolserien kun fremkommer Anslag hos Halvdelen af Forsøgsdyrene (2 af 4).

Med Hensyn til Immunplasma S. 885 er Talværdierne (0 Anslag blandt 22 Dyr imod 12 Anslag blandt 16 Dyr i Kontrolrækken) derimod af en saadan Beskaffenhed, at de tydeligt giver Udtryk for: *at et Immunplasma, der er i Stand til at neutralisere rent Leukoseagens, ogsaa er i Stand til at neutralisere det pluripotente Agens*

Ligesaa lidt som Immunplasma formaar at paavirke rent leukotisk Blod, er det i Stand til at paavirke celleholdigt Materiale (Blod) fra den kombinerede Stamme. Plasma fra en normal Høne viste sig ej heller i dette Forsøg at være i Besiddelse af en hæmmende Evne.

For Immunplasma S. 885' Vedkommende er det under Neutralisationsforsøgene af rent Leukoseagens (Side 27) omtalt, at Plasmaet i senere Forsøg har vist sig mindre virksomt resp. uvirksomt. Et ganske tilsvarende Forhold har gjort sig gældende i senere Forsøg med pluripotent Agens, idet Plasma S. 885 her ikke viste sikker hæmmende Effekt overfor det pluripotente Agens. Disse Forsøg er opført i *Tabel 17* (til højre), idet til Sammenligning de tilsvarende Forsøgsresultater med rent Leukoseagens fra *Tabel 4* (Side 28) er anført til venstre.

Hvorvidt der i disse nye Forsøg (*Tabel 17*) foreligger en Nedsættelse eller en Ophævelse af Immunplasma S. 885' neutraliserende Evne overfor pluripotent Agens, kan ikke afgøres ud fra de foreliggende Talværdier; den formindskede Neutralisationseffekt er dog uomtvistelig. Søger man at finde en Aarsag til dette Forhold, kommer man ind paa de samme Problemer, som drøftedes i Afsnittet om det rene Hønsleukoseagens (Side 29), hvor det paapegedes, at saavel en svindende Immunitet som en forøget Agenskoncentration kunde tænkes at være aarsagsbetingende. Erfaringerne fra den

TABEL 17.

Rent leukot. Plasma + Immunplasma		Rent leukot. Plasma + Normal Plasma (Kontrol)		Immunplasma fra spontanhel- bredt Høne i ren Leukose- stamme T.	Pluripotent Plasma + Immunplasma		Pluripotent Plasma + Normal Plasma (Kontrol)	
Podning	Anslag	Podning	Anslag		Podning	Anslag	Podning	Anslag
12	1	9	8	S. 885 (tidl. Forsøg)	22	0	16	12
16	9	9	7	S. 885 (nye Forsøg)	5	2	5	5

kombinerede Stamme synes at støtte Opfattelsen af Agenskoncentrationens Betydning. I den Tidsperiode (ca. 6 Maaneder), der ligger mellem de første Neutraliseringsforsøg, i hvilke der fremkom sikker Effekt, og det sidste omtalte Forsøg, i hvilket der kun fremkom en tvivlsom Hæmning, var netop i den kombinerede Stamme indtraadt den »Virulensstigning«, som gav sig Udtryk i et forøget Antal af akute leukotiske Erythroblastoser (sml. Side 86). Her synes den forøgede Agensstyrke altsaa ligefrem at give sig et synligt Udslag, mens der inden for den tidligere omtalte rene Leukosestamme T ikke kunde paavises objektive Kriterier (sml. Side 29).

Den her fremsatte Forklaring er vel forenelig med de omtalte Fænomener, men et Bevis for Agenskoncentrationens Betydning kan ogsaa her kun leveres ved omfattende Titreringsforsøg. Endvidere vil disse kun oplyse om den ene Side af det foreliggende Problem, thi det er vel muligt, at Forandringer i Immuntilstanden kan gøre sig gældende ved Siden af Forandringer i Agenskoncentrationen.

Selvom de foreliggende Forsøg stiller os overfor Problemer, som venter paa deres Løsning, har de med Hensyn til deres væsentligste Formaal — Undersøgelse af det pluripotente Agens' Egenskaber — givet den værdifulde Oplysning, at *det pluripotente Agens kan neutraliseres af Immunplasma fra et Dyr, der spontant er helbredt af ren Leukose*. Denne Erfaring er efter min Mening et overbevisende Holdepunkt for den Anskuelse, at *Slægtskabet mellem de to Agentia er saa nært, at de to Agentia maa opfattes som værende af ensartet*

Natur. Ja, man fristes til at sige: delvis identiske, selvom man ikke har Kendskab til Grundprinciperne for Strukturtilstanden.

Endnu fremgaar af de refererede Forsøg en Oplysning med Hensyn til det tidligere drøftede Spørgsmaal, om man i den kombinerede Stamme har at gøre med eet eller to Agentia. Det er vist, at de i rene Leukosestammer refraktære Tilfælde (spontan Resistens og Spontanhelbredelse) ogsaa forholder sig refraktære overfor Materiale fra den kombinerede Stamme. Ligeledes er det vist, at Immunplasma, der er i Stand til at neutralisere rent Leukoseagens, har den samme Evne overfor det pluripotente Agens. Disse Forhold er kun forenelige med Antagelsen af eet Agens. Foreligger der nemlig to selvstændige Agentia, maatte man vente, at Resistens resp. Immunitet i hvert Fald i enkelte Tilfælde kun gjorde sig gældende overfor »det selvstændige Leukoseagens«, og at det »selvstændige Sarkomagens« uhindret kunde udfolde sin svulstfremkaldende Virkning. Men det er, som vist, ikke Tilfældet. Foreligger der Resistens, Immunitet eller Neutralisationseffekt, saa gælder dette saavel for leukotiske som for sarkomatose Forandringer, det gælder for Agens i sin Helhed, for eet pluripotent Agens.

Adsorption til Blodlegemer.

En lignende Helhedsvirkning gør sig gældende ved Forsøg paa at binde det pluripotente Agens til normale Blodlegemer som ogsaa til Blodlegemer fra Dyr, der er spontanhelbredte af *ren* Leukose. Disse Forsøg, der er udført med en Metodik, der ganske svarer til den for rent Leukoseagens anvendte (se Side 31 og 32), viser, at det pluripotente Agens kan bindes til saavel normale Blodlegemer som Blodlegemer fra spontanhelbredte Dyr. Blandingerne har for Injektionen staaet i 2–3 Timer ved Stuetemperatur. Ved intravenøs Injektion er almindeligvis fremkaldt erythroblastotisk prægede Tilfælde, mens Anslagene efter intramuskulære Injektioner her, som altid, naar der er Tale om det pluripotente Agens, overvejende udgøres af Sarkomudvikling, der ofte er ledsaget af erythroblastotiske Forandringer. Ved Bindingen (Adsorptionen) overføres med andre Ord samtlige Agenspotenser til Blodlegemerne. Forsøgene er samlede i *Tabel 18*.

TABEL 18.

		Pod- ning	An- slag
Frisk pluripotent Plasma.	i. v. Injekt.	6	3
	i. m. Injekt.	3	3
Pluripotent Plasma efter 2 Timers Kontakt med normale Blodlegemer.	i. v. Injekt.	3	3
	i. m. Injekt.	3	3
Normale Blodlegemer efter 2—3 Timers Kontakt med pluripotent Plasma.	i. v. Injekt.	7	4
	i. m. Injekt.	6	6
Blodlegemer fra spontanhelbredt Dyr (i ren Leukosestamme) efter 2—3 Timers Kontakt med pluripotent Plasma.	i. v. Injekt.	4	4
	i. m. Injekt.	3	3

Ogsaa i disse Forsøg forholder det pluripotente Agens sig altsaa ganske som rent Leukoseagens. Ved Kontakten overføres — en Adsorptionsproces maa ogsaa her anses for det sandsynligste — i kvalitativ Henseende alle Agensegenskaber, mens det med Hensyn til de kvantitative Forhold viser sig, at det leukotiske Plasma ikke er blevet »tømt« for det pluripotente Agens.

DISKUSSION

De Erfaringer, der er fremlagt i dette Arbejde, belyser paa en ny Maade det nære Slægtskab mellem Hønsleukose og Hønsesarkom, og støtter den Antagelse, at Hønsleukose er at betragte som en svulstagtig, sarkomatøs Proces i det hæmatopoietiske Vævssystem.

Fra et *patologisk-anatomisk Standpunkt* er det karakteristisk for den kombinerede Stamme, at de patologiske Forandringer saavel kan bestaa i leukotiske Processer, der fuldstændig svarer til de i rene Leukosetilfælde fundne Forandringer, som i sarkomatose Processer, der ganske stemmer overens med de ved *Roussarkomer* iagttagne Forandringer, og at de to patologiske Processer optræder Side om Side i det enkelte Tilfælde. Ja, Processernes Blanding er saa intim, at der kan herske Tvivl om, hvor Grænsen mellem den leukotiske og den sarkomatose Proces bør drages. Som nævnt synes Celler i de endotheliomatose (angiosarkomatose) Svulstelementer at kunne losrive sig og som patologiske Blodlegemer træde over i Blodbanen, saaledes at Svulstvævet synes at deltage i Produktionen af de patologiske Blodlegemer. I de forskellige hæmorrhagiske Processer, hvor Blodningen undergaar en „patologisk svulstagtig Organisation“, synes paa den anden Side Blodlegemerne at kunne omdannes til sarkomatose Vævs-celler og deltage i Opbygningen af svulstagtige Elementer. Hvis en saadan Transformation fra svulstagtige Vævsceller til cirkulerende patologiske Blodlegemer og omvendt er mulig, ligger Forestillingen om en glidende Overgang mellem den leukotiske og den sarkomatose Proces nær. En skarp Distinktion dem imellem vilde herefter være uholdbar, fordi de kun repræsenterer to morfologisk forskellige Udtryk for samme agensbetingede Proces. Muligvis kan der ogsaa være Tale om, at der findes fælles mesenchymale Stamceller (Hæmocytoblaster —

Hæmohistioblaster) af »polyvalent« Natur, der saavel kan udvikle sig til svulstagtige Vævsceller som til patologiske Blodlegemer.

Agensundersøgelserne synes at vise, at det Princip, der frembringer de morfologisk forskellige patologiske Processer i den kombinerede Leukose-Sarkomstamme, er *et enkelt pluripotent Agens*, der er saa nærbeslægtet med *rent Leukoseagens*, at det med Hensyn til en Del af sine Egenskaber ligefrem dækker det sidstnævnte. Paa den anden Side har det visse Kvaliteter fælles med *rent Sarkomagens*, et Agens, der selv frembyder adskillige Lighedspunkter med Leukoseagens. Man har i det pluripotente Agens med andre Ord et Agens, der ikke alene støtter Opfattelsen af en nær Forbindelse mellem Leukoseagens og Sarkomagens, men formentlig selve den kumulative Form, i hvilken begge disse Agentia indgaar. Der kan herefter ikke være Tvivl om, at Leukoseagens, Sarkomagens samt det pluripotente Agens maa betragtes som værende af ensartet Karakter, som tilhørende en og samme Kategori af sygdomsfremkaldende Principper. Om denne Kategori er udtomt med disse 2 Agentia, samt hvilken Stilling den indtager i Forhold til andre ultravisible Virusarter, er et Spørgsmaal, som ud fra vor nuværende Viden om de omtalte Agentia's Natur ikke lader sig besvare fyldestgørende.

De tre Agentia har væsentlige Hovedkarakteristica fælles med i al Fald en Gruppe af de ultravisible Virusarter. De er som disse ultravisible, filtrable og kan kun reproduceres i Tilknytning til levende Celler. Forholdet til levende Celler er godtgjort for *Roussarkomets* Vedkommende gennem Arbejder, især af *Carrel* (17—20) og *Fischer* (50—52). En Reproduktion af Leukoseagens i Vævskulturer er hidtil ikke lykkedes (*Furth* (67), *Egne Forsøg*).

En »Formering« af det pluripotente Agens i Vævskultur er det endnu ikke lykkedes at godtgøre paa en uomtvistelig Maade. I Kulturforsøg med Sarkomvæv fra den kombinerede Stamme, har Vævet efter 3 Kulturpassager vist sig i Stand til at fremkalde saavel erythroblastotiske som sarkomatøse Forandringer. Efter 6 Kulturpassager er der fremkaldt Sarkom. Alt i alt giver disse Forsøg dog ingen sikre Oplysninger, da Antallet af Kulturpassager er saa ringe, at der meget vel kan være Tale om en simpel Overleven af Agens.

I deres Modstandskraft overfor Kulde og Glycerin forholder Agentia sig ligeledes i Overensstemmelse med de ultravisible Virusarter. Paa en Række andre Punkter (bl. a. Modstandskraft overfor ultraviolet Lys og Røntgenbestråling, Isolationsprocesser, Immunforhold, Neutralisationsprocesser) kan deres Egenskaber dog være saa afvigende, at Agentia ikke uden videre kan sidestilles

med de ultravisible Virusarter. Ogsaa med *d'Herelle's* Agens (Bakteriophager) frembyder Agentia en Række Lighedspunkter.

Andre Forskere har sammenlignet Agentia med Enzymer, en Opfattelse, der næppe er holdbar, da de paa forskellige biofysiske Omraader forholder sig afvigende fra Enzymer.

Murphy (24, 102), der har beskæftiget sig indgaaende med de foreliggende Problemer, mener, at Agentia er ret simpelt sammensatte biokemiske Stoffer, der har Relation til de Funktioner, som betinger Cellekarakteren og kontrollerer Celledifferentiationen. Han mener, at Agens fremkalder en patologisk Differentiering af Cellen, en Egenskab, der overføres paa Dattercellen, og alene af den Grund ikke kan være betinget af en Enzym. Om det drejer sig om en Forøgelse (Hyperfunktion) af de normale vækstkontrollerende Faktorer, eller om en patologisk Forandring (Dysfunktion) af saadanne Faktorer, vides ikke. Paa Grund af de særlige Egenskaber med Hensyn til varig Forandring af Cellekarakteren foreslaar *Murphy* at opstille de foreliggende Agentia som en særlig Gruppe blandt de ultravisible Virusarter med Betegnelsen: *Mutagener*.

Søger man at danne sig en Forestilling om Mekanismen for de morfologisk forskellige patologiske Processer, der kan fremkaldes af Leukoseagens, Sarkomagens og det pluripotente Agens, er et iøjnefaldende Fællesmoment, at de alle 3 har specifik Tilknytning til mesenchymalt derivede Væv. Naar Leukoseagens udelukkende paavirker Celler i det hæmatopoietiske Vævssystem og Sarkomagens alene Binde-vævsceller (resp. Brusk og Knoglevæv), synes de at betinge en analog patologisk Proces i to forskellige Vævssystemer, der begge er af mesenchymal Oprindelse, stammende fra samme Modervæv.

Det pluripotente Agens synes da at være i Stand til at angribe Cellerne i begge de mesenchymale Vævssystemer og derved kunne bevirke saavel leukotiske som sarkomatose Forandringer. Ud fra det pluripotente Agens' Egenskaber er det nærliggende at antage, at det pluripotente Agens tillige er i Stand til at paavirke en (mulig eksisterende) fælles Stamcelle til samtlige i Betragtning kommende Celler (Bindevæv, Endothel, Blodlegemer).

I Følge denne Opfattelse er der den Forskel paa de unipotente Agentia's (Leukoseagens og Sarkomagens) og det pluripotente Agens' Angrebepunkt og Virkeomraade, at de unipotente Agentia kun er i Stand til at paavirke Mesenchymceller, der allerede har naaet en vis Udviklingsgrad, en mere eller mindre definitiv Differentieringsretning, hvorimod det pluripotente Agens tillige kan paavirke den

uuddifferentierede Stamcelle og dermed tillige flere forskellige Differentieringsretninger.

Denne Forestilling er vel forenelig med den Hypotese, der henlægger Agens' Dannelsessted til de patologiske Celler. Er Agens at betragte som et endogent Produkt af de patologiske Celler, er det sandsynligt, at Agens' Egenskaber (Potenser) er afhængige af den producerende Celles Art (Udviklingsstadiet resp. Differentieringsretning). Et af en Fibroblast dannet Agens vil kun være i Stand til at angribe Bindevævsceller, et af et Erythrogonie dannet Agens kun Celler af den »rode Blodrække«, men det af Mesenchymstamcellen producerede Agens vil have Evne til at påvirke baade fibrocytære, endotheliale og hæmatopoietiske Celler.

Denne Forestilling er endvidere velforenelig med Erfaringerne fra den kombinerede Stamme. Agens' udbredte Angrebsmuligheder overfor forskellige mesenchymalt derivede Celler gør det forstaaeligt, at der i visse Tilfælde forekommer en leukotisk præget Dominans af de patologiske Processer, mens denne Dominans i andre Tilfælde er sarkomatøst bestemt. Blandingstilfælde maa fremkomme almindeligt, men alle Tilfælde er betinget af det pluripotente Agens og kan derfor ved Videreføring fremkalde Tilfælde med forandret (evt. modsat) Dominans.

Formodningen om Transformation af leukotiske Celler til sarkomatose og omvendt har sin Berettigelse i Cellernes fælles Agens-påvirkning, en Omstændighed, der i samme Grad gælder Blødningsinfiltraternes »svulstagtige Organisation«.

Hvad endelig Resistens- og Immunfænomenerne angaar, da er det forstaaeligt, at der hos Dyr, hvis differentierede Celler er i Stand til at modstaa (uskadeliggøre?) rent Leukoseagens, ikke bydes det pluripotente Agens Lejlighed til at påvirke den uuddifferentierede Stamcelle. Om Immunplasmas Neutralisationsevne er det vanskeligere at udtale sig, saalænge man ikke har noget virkeligt Kendskab til de foreliggende Immunreaktioners biologiske Karakter.

Det ovenfor omtalte Forhold — den skiftende Dominans af de leukotiske og sarkomatøse Processer — er som flere Gange fremhævet afhængig af, hvilken Maade Agens indføres i Organismen paa.

At den intravenøse Agensoverføring overvejende medfører leukotiske Forandringer, er en naturlig Følge af, at Agens herved i første Række kommer i Berøring med mere eller mindre differentierede Celler i de hæmatopoietiske Væv. Ved den intramuskulære Agensoverføring kommer Agens først og fremmest i Kontakt med Binde-vævsceller og bevirker derved Sarkomdannelse. Af dette Forhold følger i Virkeligheden, at Leukose og Sarkom maa betragtes som to forskellige Vævssystemers Reaktion overfor samme Paavirkning, overfor samme Agens. Men deraf følger ogsaa, at Leukose maa opfattes som en sarkomatos Proces i det hæmatopoietiske System, en Opfattelse, der allerede er hævdet fra flere Sider, men som først ved Erfaringerne fra de kombinerede Stammer har faaet konkrete Holdepunkter.

RESUME

I. Kapitel: De overførbare Hønsleukoser.

Der gives en kort Oversigt over de forskellige Hønsleukoseformers patologiske Anatomi og Overførbarhed. Hønsleukoserne kan være ledsaget af resp. optræde i Form af leukotisk Tumordannelse (Myelocytomer, Erythroblastomer resp. Hæmocytoblastomer). Flere i Litteraturen meddelte Tilfælde samt et eget Tilfælde af leukotisk Tumordannelse (Erythroblastom) refereres.

I Tilslutning til en kort Omtale af det leukosefremkaldende Agens, fremlægges *egne Undersøgelser over Leukoseagens*. Det vises, at Plasma fra spontanhelbredte Dyr ikke formaar at udøve nogen hæmmende Effekt overfor leukotiske Blodlegemer, men at det kan være i Stand til at hæmme (neutralisere) frit Agens i leukotisk Plasma. Hverken i Plasma fra spontanresistente Dyr eller fra normale Høns er der paavist en hæmmende Effekt.

Leukoseagens kan bindes (adsorberes) til normale Hønsblodlegemer og kan paa ganske samme Maade bindes til Blodlegemer fra spontanhelbredte Dyr.

II. Kapitel: De overførbare Hønsesarkomer.

Der gives en kort Oversigt over de forskellige kendte Former af overførbar Hønsesarkom, der sammenfattes under Betegnelsen *Roussarkom*. De i Litteraturen meddelte Oplysninger om Blodforandringer ved *Roussarkom* gaar ud paa, at der i Blodet findes en tiltagende Anæmi af moderat Grad samt Leukocytose og Monocytose, men aldrig Forandringer af leukotisk Karakter. En fra Litteraturen samlet Oversigt over *Sarkomagens'* hidtil kendte Egenskaber viser, at Leukoseagens og Sarkomagens indbyrdes frembyder saa stor Overens-

stemmelse, at de maa opfattes som nærbeslægtede, ligesom de Sygdomme, der fremkaldes af de to Agentia, maa betragtes som analoge patologiske Processer. Hvorledes denne Analogi skal forstaas, kan man ud fra Kendskabet til de to Sygdomme og deres resp. Agentia ikke have nogen klar Forestilling om.

III. Kapitel: Overførbar Leukose-Sarkomkombination.

Der redegøres for en agensbetinget Stamme, hvis Agens er i Stand til at fremkalde saavel erythroblastotiske som sarkomatøse Forandringer. Disse to patologiske Processer kan i de enkelte Tilfælde baade optræde hver for sig og kombineret, og i sidstnævnte Tilfælde enten med Dominans af den leukotiske eller den sarkomatøse Komponent. Karakteristisk for alle erythroblastotisk prægede Tilfælde (ublandede og kombinerede) er det, at deres Blod ved intravenøs Videreføring atter fremkalder erythroblastotiske Forandringer, medens det samme Blod ved intramuskulær Podning tillige fremkalder lokaliserede sarkomatøse Svulster.

Blandt 900 Kyllinger er der iagttaget ialt 524 Tilfælde med de nævnte patologiske Forandringer, der efter Sygdomsprocessernes forskellige Konstellation og Podningsmetode kan inddeles i følgende Grupper:

1) *Ublandet erythroblastotiske Tilfælde.*

Leukoser	(169 Tilfælde)
Anæmier	(17 »)

2) *Ublandet sarkomatøse Tilfælde.*

Lokaliseret Podningstumor	(151 Tilfælde)
Sarkomatøse Organforandringer alene	(30 »)

3) *Tilfælde med Erythroblastose-Sarkomkombination.*

Leukose med sarkomatøse Organforandringer	(19 Tilfælde)
Anæmi med sarkomatøse Organforandringer	(83 »)
Leukose og lokaliseret Podningstumor	(35 »)
Anæmi og lokaliseret Podningstumor	(20 »)

De mikroskopiske Forandringer i Organerne viser dels »rene« erythroblastotiske dels »rene« sarkomatøse Billeder. Men nok saa karakteristisk er de hyppigt forekommende histologiske Billeder, hvor begge Slags Processer optræder i intim Blanding, og hvor de svulstagtige Forandringer minder om endotheliomatose og angioendotheliomatose (angiosarkomatose) Processer. I saadanne histologiske Partier har man jævnligt det Indtryk, at Celler fra det endotheliomatøse Væv kan losrive sig og som patologiske Blodlegemer træde over i Blodbanen, og at saaledes de svulstagtige Elementer ligefrem deltager i Produktionen af patologiske Blodlegemer.

De svulstagtige Forandringer optræder ofte i Form af Blødninger (Petcchier og større Blødningsfoci), som synes at undergaa en patologisk »svulstagtig Organisation«, der resulterer i, at den oprindelige Blodning omdannes til et sarkomatøst Infiltrat. Her paatrænger sig den Formodning, at Blodlegemerne kan omdannes til sarkomatøse Vævsceller og deltage i Opbygningen af svulstagtige Elementer.

Hvis en saadan Transformation fra svulstagtig Vævscelle til patologisk Blodcelle og omvendt er mulig, da findes der en glidende Overgang mellem den erythroblastotiske og sarkomatøse Proces og en skarp Distinktion dem imellem synes uholdbar.

En analog Opfattelse er udtrykt i den Hypotese, at der findes fælles patologiske mesenchymale Stamceller (Hæmocytoblaster-Hæmohistioblaster) af pluripotent Natur, der saavel kan udvikle sig til svulstagtige Vævsceller som til patologiske Blodlegemer (Erythronier).

De omtalte hæmorrhagiske Processer har i 49 Tilfælde givet Anledning til akutte dødelige Blødninger. Prædilektionssteder har været Nyre, Ovarie, Lever og Milt. Det vises, at disse Blødningsprocesser er knyttet til de sarkomatøse og ikke til de erythroblastotiske Forandringer.

— — —

Spørgsmaalet om de forskelligartede patologiske Processer i den kombinerede Stamme fremkaldes af flere selvstændige Agentia eller af eet enkelt Agens, maa efter en Analyse af Overforingsresultaterne besvares til Gunst for eet pluripotent Agens. De ublandede Leukose- og Sarkomtilfælde repræsenterer herefter en saa udtalt Dominans

af den ene af de patologiske Processer, at den anden ikke faar Lejlighed til at manifestere sig. Det pluripotente Agens findes saavel i Celler (Tumorceller, Blodlegemer) som frit i Plasma. Agenskondensationen synes at være større i Cellerne end i Plasma, i hvert Fald fremkommer Anslagene efter Podning med Plasma senere (efter længere Inkubationstid) end efter Podning med celleholdigt Materiale.

Det pluripotente Agens ødelægges ved Opvarmning til 54° C i 30 Minutter; ved Opbevaring i Kulde (-1° C) kan det bevare sin Anslagsevne i 110 Dage.

Saavel *naturlig Resistens* som *Spontanhelbredelse* af leukotiske Forandringer er iagttaget i enkelte Tilfælde. Disse Dyr har ligesom 2 Høns, hvis Tumor var regredieret, forholdt sig refraktære overfor gentagne Indpodninger af celleholdigt Materiale.

Ved en Række Overføringsforsøg er det konstateret, at spontanresistente og spontanhelbredte Tilfælde fra rene Leukosestammer ikke blot forholder sig refraktære overfor rent leukotisk Materiale, men ogsaa overfor celleholdigt Materiale fra den kombinerede Stamme.

Endvidere er det vist, at et »*Immunplasma*« (fra en spontanhelbredt Høne i ren Leukosestamme), der er i Stand til at neutralisere rent Leukoseagens, ogsaa er i Stand til at neutralisere det pluripotente Agens.

Det har endelig vist sig, at det pluripotente Agens, ligesom Leukoseagens, kan bindes (adsorberes) til normale Blodlegemer, og at det paa ganske samme Maade kan bindes til Blodlegemer fra en Høne, der er spontanhelbredt i en ren Leukosestamme.

I alle de refererede Forhold viser det pluripotente Agens en saa stor Overensstemmelse med rent Leukoseagens, at det med Hensyn til en Del af sine Egenskaber ligefrem dækker det sidstnævnte. Paa den anden Side har det visse Kvaliteter jætles med rent Sarkomagens. Det pluripotente Agens repræsenterer med andre Ord en Agensform, i hvilken begge disse Agentia indgaar.

Fælles for alle 3 Agentia er, at de i deres Virkning har speciel Tilknytning til Væv af mesenchymal Oprindelse. Medens de unipotente Agentia har deres Virkeomraade begrænset til Cellerne i henholdsvis det hæmatopoietiske System og Bindevævsgruppen, kan det pluripotente Agens paavirke flere mesenchymalt derivede Vævsceller.

Maaske er det pluripotente Agens tillige i Stand til at angribe en mulig eksisterende uudifferentieret mesenchymal Stamcelle, der er fælles for de nævnte Cellegrupper. En Agenspaavirkning af denne Stamcelle, der kan udvikle sig saavel til Blodceller som til forskelligartede Bindevævsceller, vil ligeledes forklare Fremkomsten af saavel leukotiske som sarkomatøse Processer.

Denne Forestilling om de patologiske Processers Genese stemmer vel overens med det Forhold, at den intravenose Agensindføring medfører Dominans af leukotiske Forandringer, medens den intramuskulære Agensoverføring er mest tilbøjelig til at fremkalde Sarkomer. Ved den intravenose Overføring kommer Agens i første Række i Berøring med mere eller mindre differentierede Celler i det hæmatopoietiske Væv, der naturligt svarer med Leukoseudvikling, medens Agens ved den intramuskulære Overføring først og fremmest kommer i Kontakt med Bindevævsceller og derved bevirker Sarkomdannelse. Leukose og Sarkom maa herefter betragtes som to forskellige Vævs-systemers Reaktion overfor en ensartet Agenspaavirkning. Erfaringerne fra den kombinerede Stamme betyder saaledes en væsentlig Støtte for den Opfattelse, der anser Leukose for en sarkomatos Proces i det hæmatopoietiske System.

DEUTSCHE ZUSAMMENFASSUNG

I. Kapitel: Die übertragbaren Hühnerleukosen.

Die pathologische Anatomie und die Übertragbarkeit der verschiedenen Hühnerleukoseformen werden zusammenfassend dargestellt. Aus der Literatur geht hervor, dass die Hühnerleukosen von leukotischer Geschwulstbildung (Myelozytom, Erythroblastom, Hämozytoblastom) begleitet sein bzw. als solche in Erscheinung treten können. Ein eigener Fall von leukotischer Geschwulstbildung (Erythroblastom) wird beschrieben.

Nach Erörterung der bisher bekannten Eigenschaften des leukoseerregenden Agens' werden eigene diesbezügliche Versuche mitgeteilt: Das Plasma spontangeheilter Tiere vermag leukotischen Blutkörperchen gegenüber keinen hemmenden Einfluss auszuüben. Dagegen vermag es, das «freie» Agens des leukotischen Plasmas zu hemmen bzw. zu neutralisieren. Ein solches Hemmungsvermögen des Plasmas ist weder bei spontanresistenten noch bei normalen Tieren beobachtet worden.

Agenshaltiges zellfreies leukotisches Plasma kann, mit normalen Blutkörperchen vermischt, das Agens auf die normalen Blutkörperchen übertragen. In derselben Weise kann das Leukoseagens auch auf Blutkörperchen spontangeheilter Tiere übertragen werden. Es dürfte sich um eine Adsorption handeln.

II. Kapitel: Die übertragbaren Hühnersarkome.

Die verschiedenen übertragbaren Hühnersarkome — die sogenannten *Roussarkome* — werden zusammenfassend besprochen. Während des Krankheitsverlaufs treten im Blut mässige Anämie sowie Leukozytose und Monozytose auf, dagegen nie leukotische Veränderungen. Aus einer Erörterung der Eigenschaften des sarkomerregenden Agens'

geht hervor, dass das Leukoseagens und das Sarkomagens derart übereinstimmen, dass man sie als nahverwandt aufzufassen hat, wie auch die von ihnen hervorgerufenen Erkrankungen als analoge pathologische Prozesse zu betrachten sind. Über das Wesen dieser Analogie ist man sich noch nicht im klaren.

III. Kapitel: Übertragbare Leukose-Sarkomkombination.

Es wird von einem agensbedingten Stamm, dessen Agens sowohl erythroblastotische wie sarkomatöse Veränderungen hervorzurufen vermag, berichtet. Die zwei pathologischen Prozesse können allein und kombiniert auftreten; bei den gemischten Fällen kann entweder der leukotische oder der sarkomatöse Prozess dominieren. Die erythroblastotischen Fälle — sowohl ungemischte wie gemischte — sind dadurch charakterisiert, dass ihr Blut bei intravenöser Übertragung wiederum erythroblastotische Veränderungen hervorruft, während das nämliche Blut bei intramuskulärer Übertragung ausserdem umschriebene sarkomatöse Impftumoren verursacht. Unter 900 Versuchstieren (Küchlein) sind pathologische Befunde der erwähnten Art bei insgesamt 524 Fällen beobachtet worden. Je nach Sitz und Gestaltung der krankhaften Prozesse sowie nach der angewandten Impfmethode lassen sich die Fälle folgendermassen einteilen:

1) *Ungemischt erythroblastotische Fälle.*

Leukose	169 Fälle
Anämie	17 »

2) *Ungemischt sarkomatöse Fälle.*

Umschriebener Impftumor	151 Fälle
Multiple sarkomat. Organprozesse	30 »

3) *Fälle von Erythroblastose-Sarkomkombination.*

Leukose und sarkomat. Organprozesse	19 Fälle
Anämie » » »	83 »
Leukose und umschrieb. Impftumor	35 »
Anämie » » »	20 »

Die *histologischen Organbefunde* zeigen teils »reine« erythroblastische teils »reine« sarkomatöse Veränderungen. Charakteristischer sind jedoch jene häufigen Bilder, wo beide Prozesse eng vermischt auftreten und wo die geschwulstartigen Veränderungen an endotheliomatöse und angioendotheliomatöse (angiosarkomatöse) Prozesse erinnern. Die histologischen Vorgänge lassen hier die Vermutung aufkommen, dass sich Zellen aus dem endotheliomatösen Gewebe losreissen und in den Kreislauf übertreten können, sodass gewissermassen die Tumorelemente an der Produktion der pathologischen Blutzellen teilnehmen.

Die geschwulstartigen Prozesse treten häufig als Blutungen (Peteccien und grössere Blutungsfoci) in Erscheinung. In diesen scheint sich eine pathologische »geschwulstartige Organisation« zu vollziehen, welche das ursprüngliche hämorrhagische Focus in ein sarkomatöses Infiltrat umwandelt. Es drängt sich hier die Vermutung auf, dass sich Blutzellen in sarkomatöse Gewebezellen umwandeln und an der Bildung der geschwulstartigen Elemente teilnehmen können.

Ist eine solche Umwandlung einer geschwulstartigen Gewebezelle in eine pathologische Blutzelle und umgekehrt möglich, lässt sich eine scharfe Sonderung zwischen dem erythroblastotischen und dem sarkomatösen Vorgang nicht aufrechterhalten.

Eine analoge Auffassung drückt diejenige Hypothese aus, die das Vorhandensein gemeinsamer pathologischer Stammzellen pluripotenter Natur, welche sich sowohl zu geschwulstartigen Gewebezellen wie zu pathologischen Blutkörperchen zu entwickeln vermögen, vermutet.

Die erwähnten hämorrhagischen Befunde haben in 49 Fällen akute letale Blutungen verursacht. Niere, Ovar, Leber und Milz sind der Lieblingssitz dieser Blutungsherde, welche eine Begleiterscheinung der sarkomatösen, nicht der erythroblastotischen Prozesse darstellen.

Die Frage, ob die verschiedenen pathologischen Befunde des kombinierten Stammes von mehreren selbständigen Agentien oder von einem einzigen Agens hervorgerufen werden, erfährt durch eine Analyse der Übertragungsergebnisse eine Antwort zu Gunsten eines alleinigen pluripotenten Agens¹. Demgemäss stellen die ungemischten

Leukose- und Sarkomfälle nur eine höchstgradig ausgesprochene Dominanz eines der pathologischen Prozesse dar, während der andere sich nicht zu manifestieren vermocht hat.

Das pluripotente Agens ist sowohl in Zellen (Tumorzellen, Blutkörperchen) wie »frei« im Plasma enthalten. Die Agenskonzentration der Zellen scheint grösser als die des Plasmas zu sein, allenfalls erscheinen die Anschläge nach Plasmaimpfung später (nach langwierigerer Inkubation) als nach Übertragung von zellhaltigem Material.

Durch Erhitzung auf 54 °C wird das pluripotente Agens innerhalb 30 Min. vernichtet; dagegen kann es, bei Kälte ($\pm 1^\circ \text{C}$) aufbewahrt, seine Anschlagfähigkeit 110 Tage behalten.

Innerhalb des kombinierten Stammes ist sowohl *natürliche Resistenz* wie *spontane Heilung* leukotischer Veränderungen einigemal beobachtet worden. Diese Tiere haben sich — wie auch zwei Hühner, deren Tumor regrediiert war — wiederholten Impfungen von zellhaltigem Material gegenüber refraktär verhalten.

Mittels einer Reihe von Übertragungsversuchen ist es nachgewiesen worden, dass sich die spontanresistenten und die spontangeheilten Tiere reiner Leukosestämme nicht nur reinem leukotischen Material gegenüber refraktär erweisen, sondern auch gegenüber zellhaltigem Material des kombinierten Stammes.

Es ist ferner nachgewiesen worden, dass ein »Immunplasma« (von einem spontangeheilten Tiere eines reinen Leukosestammes), welches das reine Leukoseagens zu neutralisieren vermag, ebenfalls das pluripotente Agens zu neutralisieren vermag.

Es hat sich schliesslich erwiesen, dass das pluripotente Agens genau so wie das reine Leukoseagens an normale Hühnerblutkörperchen gebunden (adsorbiert) werden kann, und dass es sich ebenfalls auf die Blutkörperchen eines von reiner Leukose geheilten Tieres übertragen lässt.

Auf den erwähnten Versuchsgebieten zeigt das pluripotente Agens eine derartige Übereinstimmung mit dem reinen Leukoseagens, dass sich einige ihrer Eigenschaften gerade zu identifizieren lassen. Andererseits besitzt das pluripotente Agens gewisse Eigenschaften gemeinsam mit dem Sarkomagens. *Das pluripotente Agens stellt mit*

anderen Worten eine Agensform dar, in welcher sowohl das Leukoseagens wie das Sarkomagens enthalten sind.

In ihrer Wirkungsweise stimmen die 3 Agentien sich darin überein, dass sie gegen Gewebe mesenchymaler Herkunft gerichtet sind. Während die unipotenten Agentien sich auf die Zellen des hämatopoietischen Systems bzw. des Bindegewebes beschränken, vermag das pluripotente Agens mehrere verschiedene, mesenchymal derivierte Zellarten zu beeinflussen. Möglicherweise vermag das pluripotente Agens ausserdem noch eine evt. existierende, undifferenzierte mesenchymale Stammzelle, welche den erwähnten Zellarten gemeinsam entspricht, anzugreifen. Durch eine Beeinflussung dieser hypothetischen Stammzelle liesse sich das Auftreten von sowohl leukotischen wie sarkomatösen Prozessen ebenfalls wohl erklären.

Dass die intravenöse Agenseinverleibung eine Dominanz der leukotischen Veränderungen hervorruft, während die intramuskuläre Agensübertragung vorwiegend Sarkome verursacht, lässt sich wohl mit den angeführten pathogenetischen Vorstellungen vereinbaren. Bei der intravenösen Übertragung kommt das Agens in erster Reihe mit den mehr oder weniger differenzierten Zellen des hämatopoietischen Gewebes in Berührung, welche mit Leukosebildung antworten. Das intramuskulär einverleibte Agens trifft dagegen vorerst auf Bindegewebszellen und verursacht Sarkomentwicklung.

Leukose und Sarkom sind demgemäss als die von einer gleichartigen Agenseinwirkung hervorgerufene Reaktion zweier verschiedener Gewebesysteme aufzufassen. Durch die Erfahrungen des kombinierten Stammes erhält somit jene Auffassung, welche die Leukose als einen sarkomatösen Prozess des hämatopoietischen Systems betrachtet, eine wesentliche Stütze.

LITTERATURFORTEGNELSE

1. *Andersen, C. W. & Bang, O.*: Festskrift til Prof. B. Bang, Kbh. 1928.
2. *Andrewes, C. H.*: J. Path. & Bact. 1931, 34, p. 91.
3. —: J. Path. & Bact. 1932, 35, p. 243.
4. —: J. Path. & Bact. 1932, 35, p. 407.
5. —: J. Path. & Bact. 1933, 37, p. 17.
6. —: J. Path. & Bact. 1933, 37, p. 27.
7. *Baker, S. L. & Peacock, P. R.*: Brit. J. Exp. Path. 1926, 7, p. 310.
8. *Bayon, H. P.*: Parasitology 1929, 21, p. 339.
9. *Bedson, S. P. & Knight, E.*: J. Path. & Bact. 1924, 27, p. 239.
10. *Begg, A. M.*: Brit. J. Exp. Path. 1927, 8, p. 145.
11. —: Lancet 1927, 211, p. 912.
12. —: Brit. J. Exp. Path. 1929, 10, p. 322.
13. *Berger, E.*: Zt. f. Krebsf. 1923, 20, p. 10.
14. *Biely, Palmer & Asmundson*: cit. *Furth* (69).
15. *Botta, B.*: Zt. f. Krebsf. 1932, 37, p. 40.
16. *Bürger, M.*: Zt. f. Krebsf. 1914, 14, p. 526.
17. *Carrel, A.*: Compt. rend. soc. biol. 1924, 90, p. 1380.
18. —: Compt. rend. soc. biol. 1924, 91, p. 1067.
19. —: Compt. rend. soc. biol. 1924, 91, p. 1069.
20. —: Compt. rend. soc. biol. 1925, 92, p. 1491.
21. —: Compt. rend. soc. biol. 1925, 93, p. 10.
22. —: Compt. rend. soc. biol. 1925, 93, p. 85.
23. *Caspari, W.*: Die experimentelle Erforschung der Geschwülste.
Kolle, Kraus & Uhlenhuth: Handb. d. path. Mikroorg. 3. Auflage 1929,
Bd. I 2, p. 1241 og 1286.
24. *Claude, A. & Murphy, J. B.*: Physiol. Reviews 1933, 13, p. 246.
25. *Cramer, W.*: Methoden der experimentellen Krebsforschung. *Abderhaldens*
Handb. d. biol. Arbeitsmethoden. 1932, Abt. VIII, Teil 2, Heft 6, Lief.
375, p. 747.
26. *Cramer, W. & Foulds, L.*: 9. Scient. Rep. Imp. Cancer Res. Fund 1930, p. 33.
27. *Crank, K. O. & Furth, J.*: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 1931, 28, p. 987.

28. *Doyle, L. P.*: Poultry Science 1928—29, 8, p. 159.
29. *Drastich, L.*: Zt. f. Krebsf. 1931, 34, p. 594.
30. *Duran Reynals, F. & Murphy, J. B.*: J. Exp. Med. 1929, 50, p. 315.
31. *Ellermann, V.*: Ugeskr. f. Læger 1913, 75, p. 1685.
32. —: Kgl. Danske Vid. Selsk. Forh. 1914, p. 329.
33. —: Ugeskr. f. Læger 1917, 79, p. 899.
34. —: Die übertragbare Hühnerleukose, Springer, Berlin 1918.
35. —: Hosp. Tid. 1919, 62, p. 897.
36. —: Hønsleukosen i komparativ-patologisk Belysning. Universit. Festskr. 1920.
37. —: Ugeskr. f. Læger 1920, 82, p. 279.
38. —: Leucosis of fowls and leucemia problems. Gyldendal, London 1921.
39. —: Hosp. Tid. 1924, 67, p. 97.
40. —: Compt. rend. soc. biol. 1924, 91, p. 410.
41. *Ellermann, V. & Bang, O.*: Centralbl. f. Bakt. 1908, 46, p. 595.
42. —: Kgl. Danske Vid. Selsk. Forh. 1908, p. 65.
43. —: Zt. f. Hyg. 1909, 63, p. 230.
44. —: Kgl. Danske Vid. Selsk. Forh. 1909, p. 361.
45. *Engelbreth-Holm, J.*: Hosp. Tid. 1931, 74, p. 941 (og Zt. f. Immunf. 1931, 73, p. 126).
46. —: Kgl. Danske Vid. Selsk. Biol. Medd. 1932, 10, 4 (og Zt. f. Immunf. 1932, 75, p. 425).
47. —: Experimentelle Studier over den overførbare Hønsleukose. Disp. Levin & Munksgaard, Kbhvn. 1933.
48. *Engelbreth-Holm, J. & Rothe Meyer, A.*: Hosp. Tid. 1931, 74, (og Zt. f. Immunf. 1932, 74, p. 347).
49. —: Act. Path. Scand. 1932, 9, p. 293.
50. *Fischer, A.*: Zt. f. Krebsf. 1924, 21, p. 261.
51. —: Compt. rend. soc. biol. 1924, 91, p. 1105.
52. —: Compt. rend. soc. biol. 1926, 94, p. 1217.
53. —: Zt. f. Krebsf. 1927, 24, p. 580.
54. *Fränkel, E.*: Zt. f. Krebsf. 1929, 29, p. 498 og p. 501.
55. —: Zt. f. Krebsf. 1930, 32, p. 167.
56. —: Klin. Wschr. 1930, 9, p. 1064.
57. —: Klin. Wschr. 1931, 10, p. 1810.
58. *Fränkel, E., Mislowitzer, E. & Simke, R.*: Zt. f. Krebsf. 1928, 27, p. 477.
59. *Fujinami, A.*: Gann. 1930, 24, p. 281. Ref.: Am. J. Cancer 1931, 15, p. 326.
60. *Fujinami, A. & Inamoto, K.*: Zt. f. Krebsf. 1914, 14, p. 94.
61. *Fujinami, A. & Kato, T.*: cit. *Claude & Murphy* (24).
62. *Fujinami, A. & Suzue, K.*: Trans. Jap. Path. Soc. 1929, 18, p. 616. Ref.: Zt. f. Krebsf. 1930, 31, p. 106.

63. *Fujinami, A. & Hatano, S.*: Gann. 1929, 23, p. 67.
64. *Furth, J.*: J. Exp. Med. 1931, 53, p. 243.
65. —: Proc. Soc. Biol. & Med. 1931, 28, p. 985.
66. —: Arch. Path. 1931, 12, p. 1.
67. —: J. Exp. Med. 1932, 55, p. 465.
68. —: Proc. Soc. Biol. & Med. 1932, 29, p. 1236.
69. —: J. Exp. Med. 1933, 58, p. 253.
70. *Gye, W. E.*: Brit. J. Exp. Path. 1931, 12, p. 93.
71. —: Brit. J. Exp. Path. 1932, 13, p. 458.
72. *Gye, W. E. & Andrewes, C. H.*: Brit. J. Exp. Path. 1926, 7, p. 81.
73. *Gye, W. E. & Purdy, W. J.*: Brit. J. Exp. Path. 1930, 11, p. 282.
74. —: J. Path. & Bact. 1931, 34, p. 116.
75. *Hirschfeld, H. & Jacoby, M.*: Berl. klin. Wschr. 1909, p. 159.
76. —: Zt. klin. Med. 1912, 75, p. 501.
77. *Jarmai, K.*: Arch. f. Tierheilk. 1930–31, 62, p. 113.
78. *Jarmai, K., Stenszky, T. & Farkas, L.*: Arch. f. Tierhilk. 1932, 65, p. 46.
79. *Jensen, V.*: Hosp. Tid. 1924, 67, p. 659.
80. *Jung, G.*: Zt. f. Krebsf. 1923, 20, p. 20.
81. *Klieneberger, C. & Carl, W.*: Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. Barth, Leipzig 1912.
82. *Kok, F. & Vorlaender, K.*: cit. *Krebs, Rask-Nielsen & Wagner* (83).
83. *Krebs, C., Rask-Nielsen, H. C. & Wagner, A.*: Act. Radiol. 1930, 11, p. 487.
84. *Lange, L. B.*: J. Exp. Med. 1914, 19, p. 577.
85. *Lewin, C.*: Die Ätiologie der bösartigen Geschwülste. Springer, Berlin 1928.
86. *Lewis, M. R. & Andervont, H. B.*: Am. J. Hyg. 1926, 6, p. 498.
87. —: Bull. John. Hopkins. Hosp. 1927, 40, p. 265.
88. *Lewis, M. R. & Michaelis, L.*: Bull. John Hopkins Hosp. 1928, 43, p. 92.
89. *Des Ligneris, M.*: Am. J. Cancer 1932, 16, p. 307.
90. *Llambias, F. & Brachetto-Brian, D.*: Compt. rend. soc. biol. 1924, 90, p. 247.
91. *Mc Gowan, J. P.*: Pernicious anemia, leucemia and aplastic anemia. Lewis, London 1926.
92. —: On Rous, leucotic and allied tumours, Lewis, London, 1928.
93. *Maschmann, E.*: Klin. Wschr. 1931, 10, p. 358.
94. *Meyer, J. R. & Saborido, J.*: Compt. rend. soc. biol. 1931, 108, p. 107.
95. *Mottram, J. C.*: Lancet, 1926, 211, p. 1266.
96. —: Brit. J. Exp. Path. 1928, 9, p. 147.
97. *Mueller, J. H.*: J. Exp. Med. 1928, 58, p. 243.
98. —: J. Immunol. 1931, 20, p. 17.
99. *Munck, W.*: Studier over Makrofagernes Betydning ved malign Svulst-vækst. Disp. Gad. Kbhvn. 1933.
100. *Murphy, J. B. & Sturm, E.*: J. Exp. Med. 1932, 56, p. 107.
101. —: J. Exp. Med. 1932, 56, p. 705.

102. *Murphy, J. B., Sturm, E., Claude, A. & Helmer, O. M.*: J. Exp. Med. 1932, 56, p. 91.
103. *Murphy, J. B., Sturm, E., Favilly, G., Hoffmann, D. C. & Claude, A.*: J. Exp. Med. 1932, 56, p. 117.
104. *Murray, J. A. & Begg, A. M.*: 9. Scient. Rep. Imp. Cancer Res. Fund. London, 1930, p. 1.
105. *Muto, M.*: cit. *Claude & Murphy* (24).
106. *Nakahara, W.*: Centralbl. f. Path. 1927, 39, 103.
107. *Noeldechen, E.*: Zt. f. Krebsf. 1922, 18, p. 367.
108. *Nyfeldt, A.*: Hosp. Tid. 1933, 76, p. 29.
109. *Oberling, C. & Guérin, M.*: Bull. du Cancer 1933, 22, p. 180 og p. 326.
110. *Pappenheimer, A., Dunn, L. & Cone, V.*: J. Exp. Med. 1929, 49, p. 63.
111. *Pappenheimer, A., Dunn, L. & Seidlin, S.*: J. Exp. Med. 1929, 49, p. 87.
112. *Pentimalli, F.*: Zt. f. Krebsf. 1916, 15, p. 111.
113. —: Zt. f. Krebsf. 1925, 22, p. 62.
114. —: Centralbl. f. Path. 1927, 40, p. 232.
115. —: Zt. f. Krebsf. 1933, 40, p. 166.
116. *Petri, S.*: Hosp. Tid. 1927, 70, p. 1090.
117. *Pirie, A. & Holmes, B.*: Brit. J. Exp. Path. 1931, 12, p. 127.
118. *Poll, H.*: Arch. mikr. Anat. 1920, 94, p. 365.
119. *Purdy, W. J.*: Brit. J. Exp. Path. 1932, 13, p. 473.
120. *Roffo, A. H.*: Mem. Inst. Med. Exp. Buenos-Ayres 1923. Ref.: Bull. du Cancer 1925, 14, p. 39.
121. *Rothe Meyer, A.*: Hosp. Tid. 1934, 77, p. 579.
122. *Rothe Meyer, A. & Engelbreth-Holm, J.*: Act. Path. Scand. 1933, 10, Fasc. 4.
123. —: Act. Path. Scand. 1933, 10, Fasc. 4.
124. *Rous, P.*: J. Exp. Med. 1910, 12, p. 696.
125. —: J. Exp. Med. 1911, 13, p. 397.
126. —: J. Exp. Med. 1913, 18, p. 416.
127. —: Zt. f. Krebsf. 1913, 13, p. 555.
128. —: J. Exp. Med. 1914, 19, p. 570.
129. *Rous, P. & Lange, L. B.*: J. Exp. Med. 1913, 18, p. 651.
130. *Rous, P. & Murphy, J. B.*: Berl. klin. Wschr. 1913, p. 637.
131. —: J. Exp. Med. 1913, 17, p. 219.
132. —: J. Exp. Med. 1914, 20, p. 419.
133. *Rous, P., Robertson, O. & Oliver, J.*: J. Exp. Med. 1919, 29, p. 305.
134. *Roussy, G., Oberling, C. & Guérin, M.*: Compt. rend. soc. biol. 1932, 110, p. 473.
135. *Russ, S. & Scott, G. M.*: Lancet, 1926, 211, p. 1266.
136. *Saborido, J.*: Inaug. Diss. 1931, Ref.: Am. J. Cancer 1932, 16, p. 1009.
137. *Sadi, M.*: Zt. f. Krebsf. 1930, 32, p. 405.
138. *Schmeisser, H. C.*: J. Exp. Med. 1915, 22, p. 820.

139. *Seijfried, O.*: Arch. f. Tierheilk 1930, 62, p. 209.
140. *Sittenfield, M. J. & Johnson, B. A.*: Proc. Soc. Biol. & Med. 1931, 28, p. 206.
141. *Sittenfield, M. J., Johnson, B. A. & Jobling, J. W.*: Proc. Soc. Biol. & Med. 1931, 28, p. 517.
142. *Sittenfield, M. J.*: Am. J. Cancer 1931, 15, p. 2275.
143. —: Am. J. Cancer 1932, 16, p. 345.
144. *Stubbs, E. L. & Furth, J.*: Proc. Soc. Biol. & Med. 1931, 28, p. 986.
145. —: J. Am. Vet. Med. Ass. 1932, 81, p. 209.
146. *Sturm, E. & Gates, F. L. & Murphy, J. B.*: J. Exp. Med. 1932, 55, p. 441.
147. *Teutschländer, O.*: Zieglers Beitr. z. path. Anat. 1921, 69, p. 489.
148. —: Zt. f. Krebsf. 1923, 20, p. 43 og p. 79.
149. —: Zt. f. Krebsf. 1928, 27, p. 241.
150. —: Zt. f. Krebsf. 1930, 32, p. 65.
151. *Thomsen, O. & Engelbreth-Holm, J.*: Act. Path. Scand. 1931, 8, p. 121.
152. *Tytler, W.*: J. Exp. Med. 1913, 17, p. 466.
153. *Vasiliu, V. & Mesrobeanu, J.*: Compt. rend. soc. biol. 1929, 102, p. 138.
154. *Wallbach, G.*: Med. Klinik 1932, Nr. 48.
155. *Wood, F. C. & Prime, F.*: cit. *Krebs, Rask-Nielsen & Wagner* (83).
156. *Yoshikawa, H.*: Gann. 1929, 23, p. 79.

